Psicología

Bases genéticas de la conducta

David Bartrés Faz, Diego Redolar Ripoll (coords.)

Imma Clemente Lapena, Mario Ezquerra Trabalon, David Gallardo Pujol, Albert Lladó Plarrumaní, Sunsi Martí Carbonell, José Luis Molinuevo Guix, Ana Moreno Alcázar, Noemí Robles Muñoz, Raquel Sánchez del Valle Díaz, Cristina Solé Padullés


EDITORIAL UOC

Bases genéticas de la conducta

A nuestras familias.

Bases genéticas de la conducta

David Bartrés Faz (coordinador)
Diego Redolar Ripoll (coordinador)

Imma Clemente Lapena
Mario Ezquerra Trabalon
David Gallardo Pujol
Albert Lladó Plarrumaní
Sunsi Martí Carbonell
José Luis Molinuevo Guix
Ana Moreno Alcázar
Noemí Robles Muñoz
Raquel Sánchez del Valle Díaz
Cristina Solé Padullés



EDITORIAL UOC

Diseño de la coleccion: Editorial UOC

Primera edición en lengua castellana: diciembre de 2008

Rambla del Poblenou 156, 08018 Barcelona
www.editorialuoc.com

Realización editorial: Carrera edició, S.L.
Impresión:

ISBN: 978-84-9788-771-7
Depósito legal B.

Coordinadores y Autores

David Bartrés Faz
Licenciado en Psicología por la UAB y Doctor en Psicología por la UB. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica de la Facultad de Medicina de la UB y Profesor Consultor de la asignatura *Bases genéticas de la conducta* de la UOC. Su actividad investigadora se centra en las relaciones entre variables genéticas, funciones cognitivas y parámetros de neuroimagen estructural y funcional en el envejecimiento sano y patológico.

Diego Redolar Ripoll
Licenciado en Psicología por la UAB. Máster en Neurociencia y en Estadística por la UAB. Doctor en Psicología por la UAB. Actualmente, es profesor de los Estudios de Psicología de la UOC y del departamento de Psicología y Metodología de las ciencias de la salud de la UAB. Su actividad investigadora se centra en el estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria y su modulación y potenciación mediante los sistemas neurales del refuerzo, y en el estudio de la recuperación de déficits cognitivos.

Autores

Imma Clemente Lapena
Licenciada en Biología por la UB y doctora en Biología por la UAB. Profesora titular del área de Psicobiología del Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica en la Facultad de Psicología de la UB. Su actividad investigadora se centra en el estudio de la influencia de los genes en el funcionamiento cerebral, entre otros, en el envejecimiento cognitivo sano y patológico.

Mario Ezquerra Trabalon
Doctor en Biología por la UB. Investigador del Sistema Nacional de Salud, en el Laboratorio de Neurología Experimental de la Fundación Clínica de Barcelona. Sus líneas de investigación se centran en el estudio de factores genéticos y patrones de expresión génica asociados a diferentes parkinsonismos.

David Gallardo Pujol
Licenciado en Psicología por la UAB y doctor en Psicología por la UB e investigador en el Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la UB. Sus líneas de investigación giran en torno al comportamiento antisocial y del estudio experimental de las interacciones entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la personalidad.

Albert Lladó Plarrumaní
Licenciado en Medicina por la UAB. Especialista en Neurología en el Servicio de Neurología del Hospital Clínico de Barcelona. Doctor en Medicina por la UB. Actualmente, trabaja en la Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos del Hospital Clínico de Barcelona.

Sunsi Martí Carbonell
Licenciada en Ciencias Biológicas por la UB. Doctora en Biología por la UAB. Profesora titular del departamento de Psicobiología y Metodología de las ciencias de la salud en la Facultad de Psicología de la UAB. Su actividad investigadora se centra en el estudio de las bases neuroendocrinas de la conducta.

José Luis Molinuevo Guix
Licenciado en Medicina por la UV y doctor en Medicina por la UB, con actividad profesional en el Hospital Clínico de Barcelona en el campo de las enfermedades neurodegenerativas y, concretamente, de la enfermedad de Alzheimer. Coordinador de la Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos del Hospital Clínico de Barcelona, responsable de un programa de información y consejo genético en demencias monogénicas (PICOGEN) y del hospital de día de enfermedades neurodegenerativas. Investigador reconocido del IDIBAPS. Líneas actuales de investigación: estudios moleculares y genéticos, aspectos clínicos y patológicos de las demencias neurodegenerativas y del deterioro cognitivo leve.

Ana Moreno Alcázar
Licenciada en Psicología por la UAB. Investigadora de la Unidad de Investigación en Neurociencia Cognitiva del Centro Foro-Mar del Hospital del Mar en Barcelona. Su actividad se centra en la investigación avanzada en neurociencia cognitiva, con líneas de investigación a nivel de la neuroimagen de los trastornos mentales y neurológicos, y también en la población sana.

Noemí Robles Muñoz
Licenciada en Psicología por la UAB. Máster en Neurociencia y doctora en Psicología por la UAB. Actualmente, es profesora del departamento de Psicología y Metodología en las ciencias de la salud de la UAB y consultora de los Estudios de Psicología de la UOC.

Raquel Sánchez del Valle Díaz
Licenciada en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela. Doctora en Medicina por la UB. Actualmente, desarrolla su actividad profesional como especialista en Neurología en la Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos y en el Programa de consejo genético para demencias genéticamente determinadas (PICOGEN) del Hospital Clínico de Barcelona.

Cristina Solé Padullés
Licenciada en Psicología y Doctora en Neurociencias por la UB. Neuropsicóloga de la Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos del Servicio de Neurología del Hospital Clínico de Barcelona. En colaboración con el Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica de la UB, su actividad profesional se centra en la investigación clínica en neuropsicología y neuroimagen del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer.

Índice

Introducción

Al margen de las raíces históricas, frecuentemente relacionadas con las investigaciones de Francis Galton (1822-1911), la disciplina de la Genética de la Conducta (o del comportamiento) ha visto su máximo nivel de desarrollo durante la segunda mitad del siglo XX gracias a la creación de diversas sociedades científicas y publicaciones especializadas dirigidas a promover el estudio en esta rama de la ciencia. Así por ejemplo, en 1996 se funda la *International Behavioural and Neural Genetics Society* (http://www.ibangs.org/) y en 2002 la revista científica de esta sociedad: *Genes, Brain and Behavior*, que se está perfilando como uno de los principales medios específicos para la comunicación de resultados en este campo. En 1970 aparece la *Behavior Genetics Association* (http://www.bga.org/) para investigar las relaciones entre los mecanismos genéticos y la conducta tanto en humanos como en animales así como su ya clásica revista: *Behavior Genetics*. Otras sociedades internacionales relevantes que han contribuido a la rápida expansión de la genetica del comportamiento son la *International Society for Psychiatric Genetics* (http://www.ispg.net/portal/desktopdefault.aspx) con las publicaciones asociadas: *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* y *Psychiatric Genetics* o la I*nternational Society for Twin Studies* (http://www.ists.qimr.edu.au/) y su revista: *Twin Research and Human Genetics*.

A pesar de este rápido avance reciente de la disciplina, existen pocos manuales o libros de texto dirigidos al estudiante universitario o al profesional que trabaja en este campo, siendo probablemente el de Robert Plomin y colaboradores 'Genética de la Conducta' (Ariel Ciencia, 2002) el que ha tenido un mayor grado de difusión y aceptación. El presente volumen constituye el primer texto de Genética de la Conducta desarrollado íntegramente por especialistas de nuestro país. En este sentido, y sin pretender sustituir ninguno de los textos existentes sino complementarlos, pretende acercar más los conocimientos de esta disciplina al lector en español, puesto que ha estado elaborado directamente en esta lengua e incluye resultados en materia de la genética del comportamiento obtenidos en nuestros laboratorios. El texto consta de distintos capítulos, cada uno de ellos encargados a profesionales que trabajan directamente en el campo sobre el que escriben. Desde un punto de vista de la coordinación, se ha pedido a estos especialistas que escribieran textos científicamente rigurosos y actualizados, utilizando sin embar-

go un estilo didáctico que permita una fácil comprensión de los conceptos clave con múltiples citas a los textos originales u otros recursos.

Antes de empezar a comentar los diferentes apartados del libro, deberíamos intentar dar respuesta a una pregunta aparentemente simple pero que sin embargo entraña una mayor complejidad a medida que nuevos avances técnicos y metodológicos se ponen a disposición del investigador o el clínico. Empecemos pues esta introducción del libro dando una breve respuesta a la pregunta: ¿qué es la genética de la conducta?, para seguidamente comentar los diferentes capítulos del libro dejando al lector que vaya enriqueciendo su respuesta a esta y otras cuestiones relevantes a la luz de los resultados que se describen ésta obra.

¿Qué es la genética de la conducta?

La genética de la conducta es la disciplina científica que estudia los diferentes factores genéticos y ambientales subyacentes a las diferencias individuales en la conducta y la cognición. Se ha de partir de un eje vertebral que se centra en que tanto genes como ambiente pueden afectar a la conducta humana y a diferentes procesos psicológicos.

A lo largo de los diferentes apartados de este manual, se intenta complementar la respuesta a esta pregunta inicial así como a muchas otras relacionadas con los aspectos conceptuales y aplicados de la genética de la conducta. La primera parte del libro examina y describe las principales técnicas y métodos utilizados en genética de la conducta. En este contexto, resulta importante destacar que el desarrollo experimental de la Psicología se ha visto muy enriquecido por la incorporación de la genética conductual en su metodología. Desde de los trabajos de Plomin, DeFries y Loehlin hasta llegar a las investigaciones de Scarr y McCartney, el trasiego de diferentes aspectos metodológicos ha ido en constante aumento. Este desarrollo metodológico ha sido en gran parte posible gracias a la incorporación de nuevas técnicas y conceptos estadísticos aplicadas al análisis de los datos recogidos en investigaciones en genética del comportamiento. Los conceptos clave como la heredabilidad, la ambientalidad y sus relaciones así como los modelos psicométricos básicos en genética del comportamiento se describen en el primer capítulo. Es necesario destacar que en el campo de la genética conductual existen diferentes metodologías para estudiar los orígenes de las diferencias humanas.

Así, en el primer apartado sobre aspectos metodológicos se describen aquellos temas relacionados con los estudios clásicos de genética conductual (estudios de gemelos, de familias y de adopciones) y con aspectos diferenciales de genética cuantitativa. Seguidamente, se propone un capítulo dónde se exponen las principales técnicas y métodos aplicados al laboratorio (métodos de hibridación de ácidos nucleicos, aná-

lisis de mutaciones, estudios de expresión genética y de modificaciones epigenéticas, etc.) y algunos de los modelos animales más utilizados en investigación. Aunque el estudiante, clínico o investigador en genética del comportamiento pueda no entrar siempre en contacto directo con algunas de éstas técnicas de laboratorio propias de la biología, creemos que su conocimiento básico resulta en la actualidad esencial en la era del estudio de la genética molecular y expresión genéticas, puesto que como puede observarse en las publicaciones más recientes, rápidamente éstas técnicas se han puesto al servicio de los objetivos de los intereses de la genética del comportamiento.

Es cierto que el desarrollo de diferentes técnicas de biología molecular y la adquisición de los conocimientos asociados nos ha permitido adentrarnos en un terreno que hasta hace un siglo era impensable. Por ello, nos ha parecido crucial presentar de forma general los principales aspectos de biología celular y molecular relacionados. El eje vertebral de este apartado del libro lo constituye la epigenética. Hemos de partir del hecho que cada tejido del organismo se encuentra compuesto por diferentes tipos de poblaciones celulares. ¿Cómo puede ser que todas las células tengan la misma información genética y que su función sea tan diferente? Dicho de otra forma, ¿qué es lo que hace que, por ejemplo, una célula pancreática pueda liberar insulina en ciertos momentos del día en relación a los procesos metabólicos, mientras que una célula piramidal de la médula espinal libere acetilcolina a través de su botón terminal para generar la contracción muscular? La respuesta inicialmente puede parecer sencilla y es que cada tipo celular fabricará unas proteínas específicas. ¿Y si nos centramos en las diferencias morfológicas de las células? ¿Qué es lo que hace que un hepatocito tenga una morfología determinada mientras que una célula muscular tenga otra significativamente diferente? La respuesta inicial la podríamos completar argumentando que en cada tipo de célula, los genes que se expresan son distintos. Hemos de tener presente que aproximadamente en cada tipo de célula se expresan sólo un 5% de sus genes. De este modo, por ejemplo, en una neurona se activarán y expresarán unos genes que permanecerán inactivos en una célula de la piel. Los genes que se expresen en la neurona serán aquellos que le permitan llevar a cabo sus funciones y, por lo tanto, codificar las proteínas que necesite esa neurona. ¿Qué mecanismo o sistema tiene la capacidad de establecer que en una célula se expresen unos genes mientras que en otras células lo hagan otros genes distintos? Es harto complicado contestar a esta pregunta con los conocimientos que disponemos actualmente. No obstante, a pesar de que todavía quede mucho camino por andar, hay algunos aspectos de la respuesta que sí se conocen. Por ejemplo, se ha podido comprobar que existen diferentes moléculas que son capaces de regular la actividad de los genes. Aquí es donde desempaña un papel fundamental la epigénesis o control epigenético. El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen. La lionización, el *splicing* diferencial del ARN, la

impronta genómica, el control trascripcional (metilación del ADN, moléculas reguladoras, hormonas, etc.), los genes homeóticos, etc., serían claros ejemplos de este tipo de control. Aunque aceptemos que los factores epigenéticos son los responsables que las neuronas sean neuronas y que los hepatocitos sean hepatocitos, tratándose de un texto de Genética del Comportamiento debemos preguntarnos si es posible que haya alguna interacción con estímulos ambientales y cuáles son los mecanismos subyacentes a estas interacciones. De hecho, hoy en día son múltiples las evidencias experimentales que sugieren que diferentes factores epigenéticos son los responsables de activar los genes en respuesta a diferentes estímulos ambientales. Imaginemos dos sujetos que son genéticamente idénticos, por ejemplo dos hermanos gemelos homocigóticos. A pesar de que genéticamente estos gemelos comparten el 100% de la carga genética, podemos encontrar diferencias notables entre ellos en relación a múltiples factores más o menos complejos. ¿Qué es lo realmente crucial, los genes que tenemos o cuándo y cómo se expresan dichos genes?

En definitiva, en el libro se describe cómo el control epigenético desempeña un papel crítico en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. Por un lado, dicho control permite que cada célula se diferencie fisiológica y morfológicamente a pesar de tener el mismo ADN que otras células cuya diferenciación será totalmente diferente. De forma añadida, los mecanismos implicados en el control epigenético permiten que las células que conforman un organismo asuman configuraciones específicas que supongan la génesis de las diferentes estructuras corporales y de los órganos internos. Además, dichos mecanismos también permitirán que las diferentes proteínas que necesita una determinada célula en momentos temporales claramente diferenciados se sinteticen en relación a estos requerimientos y no de manera libre conllevando a una producción ingente o a una producción insuficiente de las mismas.

Otro aspecto al que se le dedica gran importancia en el libro es a los modelos de trasmisión genética y a las anomalías cromosómicas. Algunos rasgos fenotípicos que presenta una persona podrían explicarse por un único gen, mientras que otros implicarían diferentes genes que interactúan con el ambiente. En esta parte del libro se describen los diferentes modelos de herencia monogénica y poligénica haciéndose un claro hincapié en cómo se heredan diferentes trastornos. En el campo de la genética de la conducta, hemos de tener presente que aproximadamente un 20% de las diferentes afecciones que cursan con retraso mental se deben a un único gen, en estos casos decimos que la herencia es unifactorial o monogénica y la enfermedad es unifactorial. Por otro lado, un 40% de los casos de retraso mental con origen genético son debidos a la acción combinada de múltiples genes y factores ambientales, tratándose de herencias multifactoriales o poligénicas. Finalmente, el 40% restante de casos son debidos a anomalías cromosómicas, es decir, a mutaciones o cambios en el ADN que afectan de forma importante a los cromosomas, ya sea en su estructura o en su número.

Por otro lado, es necesario destacar que los rasgos fenotípicos cuantitativos que puede presentar una persona son en su mayoría poligénicos, es decir, que responden a un resultado común derivado de la acción de más de un gen (junto con los factores ambientales implicados). En el ser humano existen diferentes rasgos fenotípicos que pueden seguir este patrón de herencia. Rasgos como la presión sanguínea, la estatura, la masa corporal o algunos 'tan psicológicos' como la inteligencia y la personalidad. Precisamente, una parte central del libro se ha dedicado a la descripción de los conocimientos principales acerca de las influencias genéticas y ambientales en las principales enfermedades neurodegenerativas y alteraciones psicopatológicas, así como en los aspectos cognitivos en humanos. Como se verá, los estudios de genética molecular, realizados cada vez con mayores muestras de sujetos o pacientes e incluyendo en algunos casos el análisis de una cantidad impresionante de variantes genéticas ha ayudado de forma muy clara al avance del conocimiento en esta línea.

Existen además trabajos recientes que añaden a estos aspectos metodológicos un estudio de la expresión en tejido cerebral de las variantes genéticas identificadas, lo que sin duda alguna permite entrar en una dimensión que va a proporcionar una información de extrema utilidad en el futuro próximo en el afán de complementar algunos de los aspectos que median entre la molécula del ADN y el comportamiento. En esta misma línea, se dedica un capítulo al estudio de las influencias de los aspectos genéticos sobre la estructura y función cerebral en humanos. Los avances de las técnicas de neuroimagen en la última década han permitido su masiva aplicación en la investigación en neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencia cognitiva.

Desde el punto de vista de la genética del comportamiento, la información proporcionada por la neuroimagen puede considerarse un 'endofenotipo', es decir, al igual que el estudio de la expresión de genes, una variable que media entre los genes en tanto que moléculas de ADN y sus manifestaciones clínicas. Así, la información sobre endofenotipos cuantitativos, como la proporcionada por la neuroimagen, nos permite una vez más 'rellenar' una parte de la distancia existente que media entre el gen y el comportamiento. No sólo esto, en la línea de los aspectos epigenéticos comentados más arriba, los trabajos más relevantes han empezado a controlar de manera rigurosa aspectos ambientales de las muestras estudiadas, evidenciando (como no podía ser de otro modo) que las influencias genéticas a nivel de comportamiento, función o estructura cerebrales en humanos se encuentran fuertemente moduladas por el ambiente.

Por último, el libro da una visión general del asesoramiento genético y de las principales aplicaciones en genética de la conducta. Es cierto que se ha avanzado mucho en la detección y diagnóstico de diferentes alteraciones con etiología genética. No obstante, no se ha dado un progreso equivalente en el ámbito de la prevención y del tratamiento. Por ello, resulta crítico llevar a cabo un correcto asesoramiento genético que

se basa en el análisis del peligro de presentar o transmitir una afectación con etiología genética. Del mismo modo, este procedimiento aporta a los pacientes y/o a sus núcleos familiares información sobre la enfermedad, el riesgo de trasmisión y de manifestación y las probabilidades existentes para impedir la transmisión a sus descendientes, ayudándoles a tomar decisiones informadas.

El futuro de la genética de la conducta se circunscribe no sólo al descubrimiento de genes específicos que puedan influir sobre la conducta y la cognición, sino también en la búsqueda de los mecanismos de interacción de determinados genes con otros genes y con el ambiente en la modulación de dichos procesos.

Los coordinadores, Barcelona Noviembre del 2008.
David Bartrés Faz y Diego Redolar Ripoll.

Capítulo I

Metodología y técnicas en genética del comportamiento

Mario Ezquerra Trabalon
David Gallardo Pujol
Noemí Robles Muñoz

1. Métodos estadísticos

1.1. Introducción

En las páginas que vienen a continuación veremos varios aspectos de los métodos de investigación en humanos en genética del comportamiento. Por un lado, introduciremos el estudio de la variabilidad de un rasgo o característica en una población cómo fuente de información genética. A continuación vamos a presentar un modelo clásico en genética del comportamiento y que aún se utiliza con frecuencia, aunque con algunas variantes, el modelo biométrico, y una derivación de este, el modelo psicométrico. Una vez presentados los conceptos clave en el punto anterior, veremos cómo se relacionan genes y ambiente entre ellos y que implicaciones tienen las diferentes formas de relación en el desarrollo ontogenético del comportamiento.

Así, haremos un breve repaso de los estudios de gemelos, los estudios de adopciones y familias, el análisis de extremos, la cartografía de *loci* de rasgos cuantitativos (QTL en lengua inglesa) y los estudios de asociación.

1.2. Contenidos

Todas las personas somos diferentes, pero todas tenemos cosas en común. Esta afirmación que puede parecer tan sencilla ha originado décadas de investigación en psicología diferencial. Tradicionalmente, las neurociencias se han ocupado de investigar “universales”, es decir, aquello que sea aplicable a toda una especie, o a toda una clase. Sin embargo, se han ocupado poco de la variación intraespecífica. Esto plantea problemas en muchas áreas de la psicología. Por ejemplo, ¿porqué unos niños tienen dificultades para aprender a leer y otros no? ¿O Porqué hay personas que pade-

cen depresión, y otras que han sufrido las mismas adversidades no la padecen? La respuesta a estas preguntas reside en el estudio de las diferencias individuales.

Precisamente, comprender las diferencias individuales y el origen de éstas nos puede ayudar a intervenir sobre ellas o explicarlas. Mediante el estudio de la variabilidad, o varianza con datos genéticos podemos descomponer las fuentes de variación (Plomin, DeFries, Craig, & McGuffin, 2002). Así, aunque el debate entre naturaleza y ambiente parece ser interminable (Bouchard & McGue, 2002), los investigadores en genética del comportamiento están llegando a un acuerdo más o menos consensual acerca de la influencia de la naturaleza, del ambiente y especialmente de la naturaleza vía ambiente (nature via nurture).

A lo largo del capítulo iremos viendo diferentes aproximaciones metodológicas a la genética del comportamiento, desde un enfoque más molar, más generalista, que estudia tanto las influencias ambientales cómo las genéticas, a estudios centrados en la localización de regiones en el genoma relacionadas con un rasgo (estudios de ligamiento y QTLs), para después poner a prueba la asociación de genes candidatos de esas regiones en los estudios de asociación. Por otra parte, aunque no es el objeto de este texto, la investigación en genética del comportamiento también debe echar mano del descubrimiento de factores de riesgo ambientales, puesto que pueden afectar diferencialmente la expresión de algunos genes (interacciones GxE).

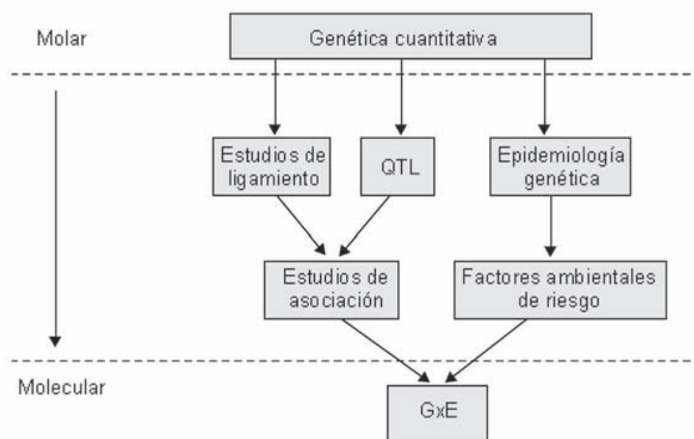


Figura 1. En la figura se puede ver un esquema de los diferentes tipos de aproximaciones metodológicas a la genética del comportamiento. De arriba a abajo se incrementa el detalle de análisis, desde una aproximación más molar a una más molecular. La parte derecha corresponde a la línea de investigación sobre factores ambientales, mientras que la izquierda se corresponde al nivel genético. Ambas líneas confluyen en el estudio de las interacciones entre genotipo y ambiente.

1.2.1. El modelo biométrico de descomposición de la varianza

1.2.1.1. Introducción y concepto de heretabilidad y ambientalidad

Sir Francis Galton, en su libro *Hereditary genius: an inquiry into its laws and consequences* (El genio hereditario: una investigación de sus leyes y consecuencias, 1892) fue el primero que investigó científicamente las causas genéticas y ambientales de las diferencias individuales en humanos. Su proposición básica era que si un rasgo está determinado genéticamente, cuanto más cercanos sean dos parientes, más similares deberán ser para ese rasgo. Años después, Ronald Fisher ofreció la primera explicación matemática de cómo las correlaciones entre familiares podían ser explicadas en base a la herencia mendeliana (Neale & Maes, en prensa). Su contribución principal fue el desarrollo del concepto de la verosimilitud, imprescindible para los avances que vendrían después y aún hoy utilizada.

La determinación de la importancia relativa de los genes y el ambiente se consigue mediante el ajuste de diferentes modelos estadísticos que veremos más adelante, pero para entenderlos, antes debemos presentar dos conceptos que son clave, la heredabilidad y la ambientalidad.

La heredabilidad (heredabilidad en sentido amplio o heredabilidad amplia), también representada cómo H^2, es un estadístico descriptivo que podemos definir cómo la proporción de varianza fenotípica de una **población** que es debida a la variación genética de ésta.

$$H^2 = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_G^2 + \sigma_A^2} \tag{1}$$

Esta varianza genética puede descomponerse en varianza (1) genética aditiva (A), en la cual valores genotípicos provocan efectos lineales en el fenotipo; varianza genética no-aditiva (D), que representa influencias genéticas cómo la dominancia (interacciones entre alelos en un mismo *locus*) y la varianza genética epistática (I) o interacciones entre *loci*, también conocidas cómo epistasis. En definitiva, la heredabilidad amplia puede representarse cómo:

$$H^2 = \sigma^2{}_A + \sigma^2{}_D + \sigma^2{}_I \tag{2}$$

Además de la heredabilidad en sentido amplio, también podemos hablar de la heredabilidad en sentido estricto (h^2, en minúsculas). En este sentido, la heredabilidad en sentido estricto es la proporción de la varianza del fenotipo que es transmisible de los padres a la descendencia y que puede ser utilizada para predecir los cambios en la media

poblacional con las técnicas de selección. Esta varianza es la única debida solamente a factores genéticos aditivos.

$$h^2 = \frac{M' - M}{M'' - M} \quad (3)$$

Por tanto,

$$h^2 = \sigma_A^2 \quad (4)$$

A diferencia de la heredabilidad en sentido amplio, que no tiene ningún tipo de aplicación práctica, sinó meramente descriptiva, la heredabilidad en sentido estricto o reducido sí que la tiene. Así, ésta nos permite calcular la proporción de varianza de un rasgo a característica que se transmite de una generación a otra. Hemos de destacar que sólo es aplicable a poblaciones, no a individuos. Para ver cómo cambia la heredabilidad modificando los parámetros que la componense puede visitar un simulador de heredabilidad para llevarlo a cabo (http://www.evotutor.org/Selection/Sl4A.html).

Por otro lado, las diferencias ambientales entre individuos también pueden llevar a diferencias fenotípicas entre ellos. Así, la genética del comportamiento ha ofrecido la mejor evidencia para medir la importancia de los factores ambientales durante el desarrollo. Cómo en el caso de la varianza genotípica, la varianza ambiental también puede descomponerse en dos tipos (ver ecuación 5): varianza ambiental compartida (C), que contribuye a la similitud entre los miembros de una familia, y varianza ambien-

Tabla 1. Definición, terminología y ejemplos para indicar las influencias debidas al ambiente compartido y no compartido.

	Definición	Terminología usada	Ejemplos
Ambiente compartido	Todos los factores ambientales compartidos entre los familiares y que hacen que los parientes se asemejen entre ellos	• Ambiente compartido (puede ser familiar o no) • Ambiente común • Shared environment	• Dieta • Nivel sociocultural de los padres
Ambiente no compartido	Todos los factores ambientales no compartidos entre los familiares y que hacen que los parientes sean diferentes entre ellos	• Ambiente no compartido (puede ser familiar o no) • Ambiente único • Ambiente independiente • Ambiente idiosincrático • Ambiente específico	• Interacciones entre hermanos • Accidentes o enfermedades • Relaciones extra-familiares

Adaptada de Martí i Carbonell & Darbra i Marges, 2006.

tal específica (E) o no compartida, que se define cómo las influencias ambientales que hacen que un individuo se diferencie del resto de individuos de esa familia, además también incluye el error de medida:

$$\sigma^2_{AMB} = \sigma^2_C + \sigma^2_E \tag{5}$$

Más concretamente, ¿qué es lo que entendemos por varianza ambiental compartida y varianza ambiental no compartida? Básicamente se corresponde al ambiente compartido y al no compartido. Vamos a ver en detalle a qué se refiere cada concepto.

1.2.1.1.1. Ambiente compartido

Son los factores ambientales que hacen que los miembros de una misma familia comparten y los hacen similares entre si: dos hermanos comparten en nivel cultural, socioeconómico familiar, dieta, etc. Si por ejemplo, el tipo de educación tiene una influencia en la personalidad y su desarrollo, se puede esperar que dos hermanos que hayan recibido el mismo tipo de educación sean más similares en ciertos aspectos de su vida que dos individuos seleccionados al azar (Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006).

1.2.1.1.2. Ambiente no compartido

Según Martí i Carbonell y Darbra i Marges (2006), son los factores ambientales que los miembros de una familia no comparten entre si y que tienden a diferenciarlos entre ellos. Dos hermanos tienen, cada uno de ellos, sus propios amigos (que no tienen porqué compartir), pueden ir a colegio en clases diferentes, etc. Los miembros de una familia no comparten todo el ambiente; por ejemplo, el orden de los hermanos parece que influye algunos aspectos: no es lo mismo ser el primer hijo (y por tanto, recibir más atención por parte de los padres) que ser el cuarto o quinto hermano (interacción con los otros hermanos). A veces se puede confundir el ambiente no compartido con el ambiente no familiar, pero podemos ver que el ambiente no compartido se puede dar dentro del entorno familiar inmediato. Este tipo de influencias se ha visto que es muy importante en psicopatología, respecto a las habilidades cognitivas y respecto a la personalidad. Por el contrario, y curiosamente, este tipo de ambiente hace más semejantes a los gemelos monocigóticos que han vivido separados: a más edad, más semejantes, ya que seleccionan sus propios ambientes según su genotipo (lo veremos en el siguiente apartado), y esto los hace similares, ya que es idéntico.

1.2.1.2. ¿Cómo se relacionan ambiente y genotipo?

Genotipo y ambiente, y sus correspondientes estimadores, no son entidades estancas y sin ningún tipo de relación entre ellas, más bien al contrario, acostumbran a inte-

rrelacionarse, y normalmente de forma imbricada, lo que dificulta la tarea de investigar estas relaciones. En general, ambiente y genotipo pueden correlacionar, o bien interactuar, ahora veremos de qué se trata en cada caso.

1.2.1.2.1. Correlaciones genotipo-ambiente

La correlación entre genes y ambiente se refiere a que un individuo con un determinado genotipo tiende a desarrollarse en aquellos ambientes que sean propensos a favorecer la expresión de este genotipo. Tradicionalmente se ha propuesto una taxonomia con tres tipos de correlaciones diferentes (Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006):

a) Correlación pasiva: Se refiere al hecho que el ambiente dónde se desarrolla un individuo favorece la expresión de su genotipo. Se denomina pasiva porqué ni el comportamiento ni el genotipo del individuo determinan el ambiente dónde éste se encuentra. Se da en casos en los que por ejemplo, los padres aportan ambientes de crianza que correlacionan con los genes que han transmitido a los hijos.

b) Correlación activa: Se refiere a aquélla que se establece cuando es la propensión genética del individuo la que provoca que éste busque, y eventualmente seleccione el ambiente o experiencias que más favorezcan la expresión de esta propensión genética.

c) Correlación evocativa (o reactiva): Se refiere a aquella por la cual se establece una relación "evocada" entre los factores genéticos y los ambientales, en la cual es la propia expresión del genotipo la que provoca situaciones (reacciones) que favorecen la aparición de factores ambientales propicios al desarrollo de aquellas.

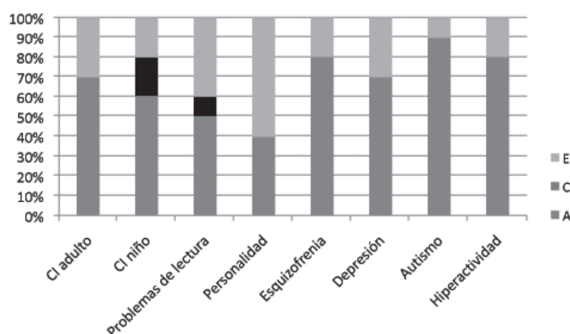


Figura 2. Ejemplos de la contribución del genotipo y el ambiente a diferentes características conductuales normales y trastornos psicopatológicos. A representa la varianza genética aditiva, C representa la varianza ambiental compartida y E la varianza ambiental específica. (Imagen modificada de McGuffin, Riley, & Plomin, 2001).

En algunos casos, esta correlación puede cuantificarse, formulándose cómo rGA (aunque en inglés el se conoce cómo rGE, por “Genotype-Environment”), o más concretamente cómo:

$$rGA = Cov_{GA} \quad (6)$$

1.2.1.2.2. Interacciones genotipo-ambiente

En general, la interacción genotipo-ambiente hace referencia a la forma en que los genes y ambiente afectan al fenotipo conjuntamente, pudiéndose definir cómo el control genético de la sensibilidad a las diferencias ambientales. De esta forma, un mismo gen puede manifestarse de formas diferentes bajo la influencia de ambientes distintos, o bien alelos diferentes de un gen moderar la influencia de un mismo ambiente. Más adelante veremos algunos ejemplos concretos.

$$GxE = (\sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I) \times (\sigma^2_C + \sigma^2_E) \quad (7)$$

A pesar de ser conceptos similares, el concepto de correlación se debe diferenciar claramente del de interacción. El concepto de interacción hace referencia a como el ambiente puede regular diferencialmente la expresión de los genes, mientras que el concepto de correlación indica que el ambiente al que está expuesto un individuo tiende a estar asociado en cierta medida a su genotipo. Es decir, no hay una distribución aleatoria de exposición a determinados ambientes, sinó que algunos genotipos tienden a expresarse en determinados ambientes. Este tipo de interacciones es muy importante en las psicopatologías y también en las características de personalidad (Gallardo-Pujol, García-Forero y Andrés-Pueyo, en prensa; Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006).

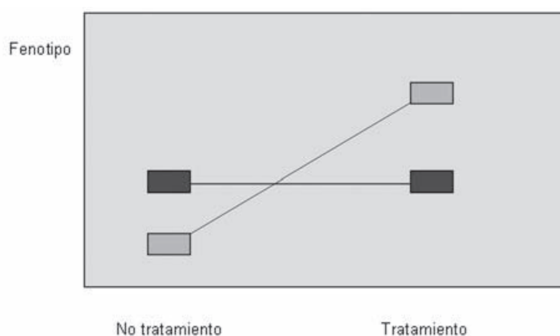


Figura 3. Interacción entre los factores genéticos y ambientales: en las abscisas dos tratamientos diferentes; en las ordenadas, el resultado fenotípico de este tratamiento en personas con sensibilidad diferente a cada fármaco (sensibilidad que viene dada por su genotipo).

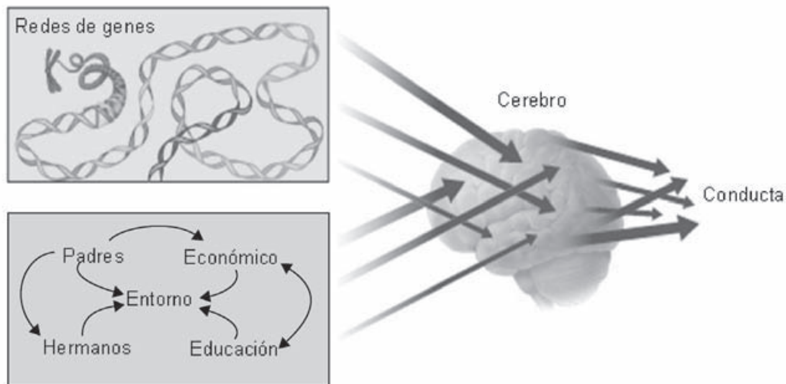


Figura 4. Nuestro comportamiento es fruto de la acción de los genes y del ambiente, que actúan conjuntamente sobre la actividad de nuestro cerebro. Adaptado de Hamer (2002).

Resumiendo, las relaciones entre genes y ambiente son muy complejas, y por un lado tenemos que el ambiente puede modular la expresión de los genes, que los genes pueden modular el impacto del ambiente durante el desarrollo, y que a la vez, los genes pueden llegar a determinar el ambiente en el cual se expresan, así pues, la relación entre genes y ambiente es bidireccional.

1.2.1.3. Uniendo las piezas del rompecabezas: La descomposición de la varianza fenotípica o total

Finalmente, para completar lo explicado hasta ahora, debemos unir todas las piezas aisladas que hemos visto hasta ahora: los genes (o varianza genotípica), el ambiente (o varianza ambiental) y la interacción entre ambos. Habitualmente se expresa según la siguiente ecuación:

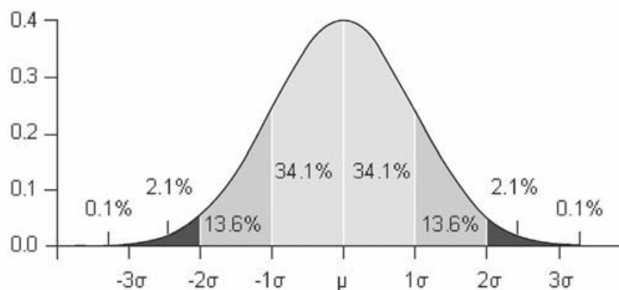


Figura 5. Ejemplo de distribución normal de un fenotipo. En el gráfico podemos ver que porcentaje de individuos presenta fenotipos alejados como mucho una desviación típica, dos o tres.

$$\sigma^2_F = (\sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I) + (\sigma^2_C + \sigma^2_E) + ((\sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I) \times (\sigma^2_C + \sigma^2_E)) \qquad (8)$$

A partir de esta ecuación pueden calcularse parámetros cómo la heredabilidad o la ambientalidad, según diferentes modelos, cómo veremos más adelante cuando hablemos de los tipos de modelos en los estudios de gemelos.

Usualmente, para la mayoría de rasgos psicológicos, la distribución fenotípica de éstos acostumbra a ser normal. Es decir, la mayoría de la población muestra fenotipos parecidos a la media, mientras que a medida que nos alejamos de la media, disminuye la frecuencia de individuos con otros fenotipos. En los estudios en los que descomponemos la varianza total, lo que hacemos es estudiar que parte de la desviación del conjunto de los fenotipos se explica por los factores que hemos comentado hasta ahora.

1.3. Diseños y métodos de investigación

1.3.1. Estudios de gemelos

Cómo es bien sabido, la manipulación genética en humanos tiene limitaciones éticas, e incluso la investigación en genética del comportamiento es cuestionada por algunos. Por ello, dicha investigación tiene una serie de limitaciones prácticas inherentes que no tienen otras ramas del conocimiento científico. Sin embargo, la naturaleza nos ha brindado lo que algunos consideran un fantástico experimento natural, se trata los gemelos dizigóticos (DZ) y monozigóticos (MZ).

Las parejas de gemelos DZ y MZ (cuando son del mismo sexo), se diferencian básicamente porque los primeros comparten el 50% de sus genes en promedio, mientras que los segundos comparten el 100% de estos, y ambos comparten el 100% del ambiente compartido), así como nada del ambiente específico o no-compartido.

Cabe destacar que gracias a este tipo de estudios, podemos separar la variable ambiente en los componentes compartidos e independientes (por ejemplo, las diferencias entre parejas de gemelos monocigóticos que han vivido juntas son debidas al ambiente no compartido. También posibilitan los estudios de control, por ejemplo, hacer una intervención en el gemelo A y en el otro no, para probar la eficacia de un tratamiento (Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006). Permiten examinar las condiciones de manifestación de una psicopatología (analizando los factores ambientales de riesgo). Pero no todo son ventajas, por ejemplo, el ambiente prenatal y post-natal de los gemelos MZ puede que sea más parecido que el de los DZ (esto lo veremos más adelante).

Pasemos a ver cómo se puede estudiar la influencia genética y ambiental en un rasgo mediante estudios de gemelos.

1.3.1.1. El modelo ACE

Este modelo, conocido por las iniciales de sus componentes en inglés (*Additive genetic variance, Common environment variance* y *Error+specific Environment*), ha sido ampliamente utilizado en la genética del comportamiento desde los años 70, y aún es vigente con algunas modificaciones. Mediante el uso de modelos de ecuaciones estructurales permite descomponer la varianza de forma eficaz y relativamente sencilla (Gallardo-Pujol, Kramp, García-Forero, Maydeu-Olivares y Andrés-Pueyo, 2007).

Este modelo asume que toda la varianza genética es aditiva y que no hay interacción entre factores genéticos y ambientales, por eso, de la ecuación que veíamos más arriba, podemos derivar la que sigue:

$$\sigma^2_F = \sigma^2_A + \sigma^2_C + \sigma^2_E \tag{9}$$

Pese a esta simplificación, permite determinar la contribución relativa del ambiente y de los genes en un determinado rasgo. Aunque hay otras fórmulas más sencillas para calcular la heredabilidad en sentido estricto de un rasgo comparando gemelos MZ y DZ[1], estas tienden a estimarla de forma incorrecta, además, el uso de modelos de ecuaciones estructurales presenta ventajas añadidas. Es posible contrastar hipóte-

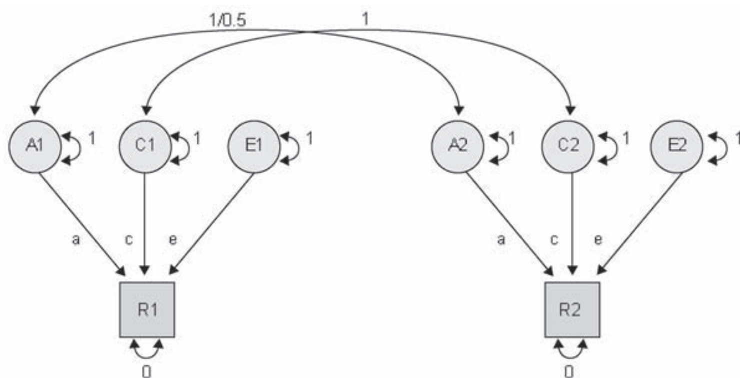


Figura 6. Diagrama de sendero (Path diagram) que representa el modelo ACE. Las variables latentes (redondas) representan la varianza genética aditiva (A), el ambiente compartido (C) y el ambiente específico (E) para cada pareja de gemelos. Los cuadrados representan la variable que estamos midiendo en cada miembro de la pareja de gemelos (R1 y R2). Las flechas con dos puntas representan correlaciones y las flechas con una sola punta representan rutas causales.

1. La forma más sencilla de obtener una estimación de la heredabilidad de un rango es utilizando la fórmula de Falconer.

$$h^2 = 2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$$

sis de forma estadística y comparar si realmente cada una de las fuentes de varianza (A, C o E) son significativas para este modelo o no. Es decir, permite determinar si A, C o E realmente determinan parte de la varianza fenotípica del rasgo en cuestión o no. En la figura podemos ver su forma más sencila.

Por otro lado, en algunas ocasiones en Psicología, las variables no son observables, sino que son variables latentes, cómo por ejemplo los rasgos de personalidad o *g*, una medida de inteligencia. Llegado este momento, las cosas se complican y hay que añadir estas variables al modelo, conociéndose entonces como modelo psicométrico.

Sin embargo, estos modelos, así como los estudios de gemelos cuentan con una serie de limitaciones. Entre ellas, la excesiva simplificación las relaciones entre genotipo y ambiente por un lado, así cómo las críticas al sesgo de las muestras de gemelos o el no tener en cuenta los ambientes prenatales son las más destacables. Por contra, la versatilidad de estos modelos para tener en cuenta el apareamiento selectivo, la transmisión "cultural" de algunas características o la utilización de grandes muestras (cómo por ejemplo el Twin Early Development Study, una muestra de más de 15.000 parejas de gemelos en el Reino Unido (Trouton, Spinath, & Plomin, 2002)) representativas de la población general hacen que estas limitaciones empiecen a superarse. Así, aunque algunos critican la poca utilidad que pueden tener hoy en día estos modelos, se muestran útiles cuando se trata de estudiar la contribución relativa del genotipo o el ambiente en cuestiones cómo por ejemplo las dificultades de lectoescritura o el acoso escolar o *bullying*.

A pesar de todo, los estudios de gemelos no están exentos de problemas. Algunos de los más relevantes son la asunción de los ambientes iguales, y el otro es el fenómeno del emparejamiento selectivo. La asunción de los ambientes iguales asume que tanto los gemelos monocigóticos cómo los dicigóticos comparten ambientes comparables con respecto a la característica de interés. Esto es, los gemelos monocigóticos no son más similares entre ellos para un determinado rasgo simplemente porque sean tratados de forma más similar. Si bien es cierto que hay algunas diferencias básicas entre el ambiente al que estan expuestos los gemelos monocigóticos y los dicigóticos, la mayor parte de las investigaciones que se han ocupado del tema ha respaldado esta asunción (DiLalla, 2004). El segundo problema relevante es el del emparejamiento selectivo. Es bien conocido que hay una tendencia a buscar pareja con unas características de personalidad e inteligencia parecidas a las nuestras (Colom, Aluja-Fabregat, & García-López, 2002), si esto sucede en el caso de los padres de gemelos dicigóticos, compartirían más genes relacionados con la personalidad o la inteligencia que los esperables por azar. Esto reduciría la diferencia con los gemelos monocigóticos, arrojando una estimación de heredabilidad más baja de lo que en realidad es. Sin embargo, mediante la utilización de modelos de ecuaciones estructurales, esta circunstancia puede modelarse fácilmente.

1.3.2. Estudios de de familias

En este tipo de estudios se compara un rasgo entre sujetos relacionados biológicamente. Si el rasgo es cualitativo, será más frecuente cuanto más estrecha sea la relación entre los parientes (grado de parentesco). Si el rasgo es cuantitativo, la semejanza (medida con un coeficiente de correlación) será mayor cuanto más estrecha sea la relación biológica. Es preferible que los familiares hayan sido criados de forma separada, ya que sino hay el inconveniente de que compartan herencia y ambiente.

Los estudios familiares son útiles para (Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006):

– Entender la heterogeneidad de un diagnóstico: en una familia puede haber afectados de esquizofrenia, pero también, cómo veremos más adelante cuando hablemos de psicopatologías, afectados de depresión unipolar o trastorno bipolar, lo que quiere decir que es posible que haya una relación genética entre estas enfermedades.
– Hacer estudios de alto riesgo: estudios longitudinales de los descendientes jóvenes de los afectados. Este tipo de estudios permiten obtener información de los factores de riesgo y protección, y conocer los síntomas tempranos a partir de los hijos de los afectados. Permiten identificar individuos vulnerables y hacer prevención.
– Comprender la expresividad variable del gen o genes, ya que cómo son de la misma familia, el gen es el mismo.
– Conocer el tipo de herencia, mediante pedigríes.

Sin embargo, también tienen desventajas, ya que los familiares:

– Comparten tanto herencia cómo ambiente,
– Tienen edades diferentes, y
– Pertenecen a generaciones diferentes (padres e hijos).

1.3.3. Estudios de adopciones

En los estudios de adopciones, las variables genéticas y ambientales pueden ser separadas por el proceso de adopción, siempre y cuando el ambiente de destino no sea similar al ambiente de origen. La principal ventaja es que permiten el análisis de la interacción entre genes y ambiente, al comparar hijos que viven con sus padres biológicos y otros que no. Hay varios diseños posibles en el caso de los estudios de adopciones, vamos a verlos (Martí i Carbonell y Darbra i Marges, 2006):

a) Método del estudio de los adoptados: se comparan los hijos de padres biológicos afectados y adoptivos no afectados con controles (hijos de padres biológicos y adoptivos no afectados).

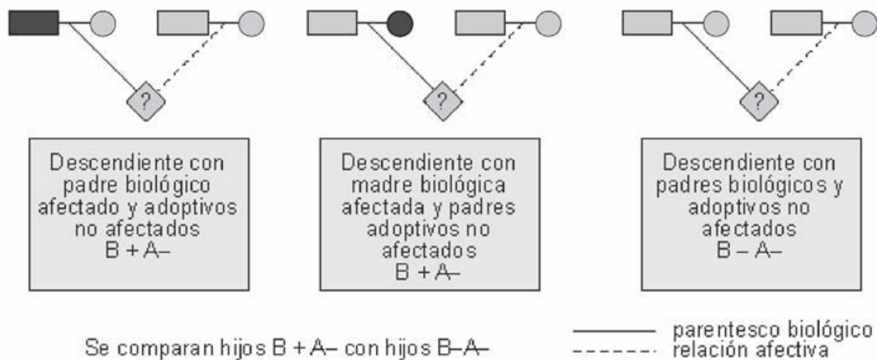


Figura 7.

b) Método de las familias de los adoptados: se comparan los familiares (tanto biológicos cómo adoptivos) de los adoptados con los familiares de los adoptados no afectados.

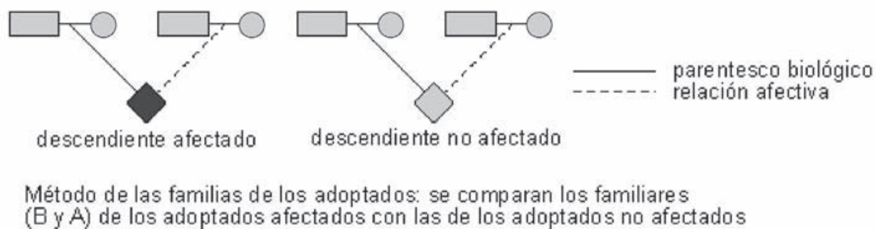


Figura 8.

c) Método de la crianza cruzada o *cross-fostering*: Se comparan tres grupos entre si. El primero consta de hijos con padres biológicos afectados y padres adoptivos no afectados. El segundo consta de hijos con padres biológicos no afectados y padres adoptivos afectados. El tercer grupo es un grupo control (hijos de padres biológicos y adoptivos no afectados).

Sin embargo, estos estudios son menos frecuentes que los de gemelos, ya que es más dificultoso encontrar una muestra de adoptados que reúna las condiciones necesarias de potencia estadística que una muestra de gemelos (DiLalla, 2004).

1.3.4. Análisis de extremos

En algunos casos, nos podemos encontrar que la característica que pretendemos estudiar no es cualitativamente diferente de una característica distribuida de forma normal en una población, sino cuantitativamente. Por ejemplo, podríamos hipotetizar que la dislexia sea un extremo de la distribución de las habilidades lectoras en la población general.

En este caso, el análisis de extremos (o análisis DF, en honor a sus creadores, DeFries-Fulker) utiliza los valores de los casos de los extremos y los de sus familiares. Brevemente, las puntuaciones medias de lectura de los hermanos no afectados de cada pareja de gemelos MZ estarán más alejadas de la media de la población que las puntuaciones medias de los hermanos no afectados de dislexia de cada pareja de gemelos DZ. El análisis de los datos se efectúa mediante modelos de regresión, que pueden ser multivariantes, incorporar covariables y son relativamente flexibles. Fue una técnica bastante utilizada al no ser computacionalmente tan exigente como los modelos de ecuaciones estructurales que hemos explicado un poco más arriba. Ahora sin embargo, se han visto superados por estos últimos.

Esta aproximación, sin embargo, sentó las bases para lo que se conoce cómo análisis de las diferencias entre hermanos (sib pairs analysis) cómo forma para incrementar la potencia estadística al detectar efectos de los genes en muestras no excesivamente grandes. Más adelante veremos cómo funciona.

1.3.5. Cartografía de QTL y estudios de ligamiento

A diferencia de los diseños comentados hasta ahora, que forman parte de la genética cuantitativa, los estudios de asociación y ligamiento forman parte de las técnicas de estudio de la genética molecular, ya que se comparan fragmentos concretos de ADN. Ambos tipos de estudios son complementarios y generalmente ambos son necesarios antes poder relacionar definitivamente un marcador genético con un rasgo conductual o una enfermedad.

En muchos casos, aunque encontremos que un gen está asociado a un determinado rasgo, puede pasar que, o bien después no consigamos replicar el efecto encontrado, o este efecto sea muy pequeño. Ello es debido a que características tan complejas cómo el comportamiento están influenciadas por múltiples genes de efectos muy pequeños. Estos genes, cada uno con un efecto relativo pequeño, se denominan QTL (del inglés *Quantitative Trait Loci*, o sitios de rasgo cuantitativo).

En la cartografía de QTL, se pueden analizar partes del genoma o el genoma entero. Es una técnica basada en las técnicas de ligamiento que consiste en explorar mediante la utilización de marcadores situados de forma más o menos equidistante

(aproximadamente 10 cM), la asociación de estos marcadores con el fenotipo. El objetivo es encontrar un marcador que significativamente sea más probable que esté asociado a un rasgo que por azar. Normalmente, cuando se detecta un QTL asociado a un rasgo, no se detecta el gen propiamente dicho, pero si que es posible que en esa región se encuentre el gen que provoca el efecto que observamos.

Pero, ¿Cómo medimos si una posición está asociada a otro marcador? Pues con lo que se llama "Lod score". El Lod score es el logaritmo en base diez del odds ratio o verosimilitud dependiendo de la frecuencia de recombinación de dos loci cercanos. Cuanto más elevada es esta cantidad, mayor es la probabilidad de que exista ligamiento y que esa región esté asociada al fenotipo que obervamos. Vamos a ver un ejemplo a continuación.

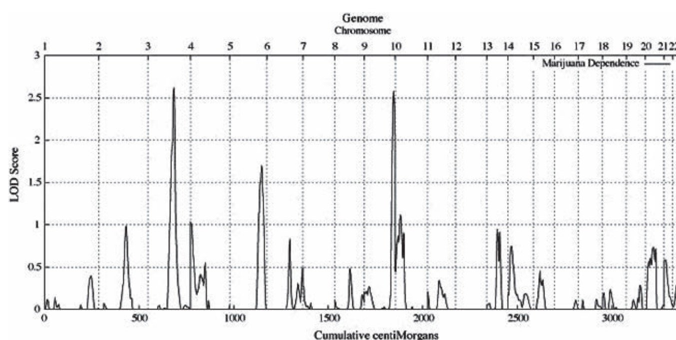


Figura 9. Puntuaciones LOD score en los 22 autosomas en relación a la dependencia del cannabis. (Adaptado de Hopfer et al., 2007).

En esta figura podemos ver los 22 autosomas y algunos loci con unas puntuaciones LOD más elevadas. Concretamente, se tratan de dos regiones, una situada en el cromosoma 3, y otra situada en el cromosoma 10, que son susceptibles de presentar ligamiento. Este estudio corresponde a un estudio que explora el consumo de cannabis durante la adolescencia (Hopfer et al., 2007). Respecto a los criterios para interpretar una puntuación LOD, se puede encontrar más información en Lander y Kruglyak (1995).

1.3.6. Estudios de asociación

Los estudios de asociación comparan diferentes poblaciones y estudian si una determinada mutación o variante del marcador (por ejemplo, un alelo de un gen) se ve incrementada o disminuida significativamente en la población sujeta a estudio. Esta comparación permite el cálculo de unos valores estadísticos llamados razón de ven-

tajas (odds ratio en inglés), que nos indican cual es el riesgo de presentar un rasgo cualitativo o una enfermedad en los portadores en comparación con los no portadores de esta variante. En los capítulos de personalidad y psicopatología veremos bastantes ejemplos de estudios de asociación.

1.4. Errores a evitar en la interpretación de estudios en genética del comportamiento

En torno a la Genética del Comportamiento y el estudio de la herencia de los rasgos psicológicos, se han creado una serie de equívocos y de concepciones erróneas que conviene destacar (Andrés-Pueyo, 1997):

Error 1: *Los efectos genéticos sobre los rasgos psicológicos son del tipo todo o nada.* De hecho, los efectos genéticos en el comportamiento se conocen en términos cuantitativos y los estudios empíricos, cómo hemos visto, se fundamentan en conocer "cuánto" es el valor del efecto de los genes sobre la conducta.

Error 2: *La vía de acción de un gen sobre una conducta o rasgo es simple, específica y directa.*
Nada más lejos de la realidad, cómo veremos más adelante, sobre las relaciones entre fenómenos, el genético y el psicológico, que actúan en planos de explicación muy distintos y alejados.

Error 3: *Si un rasgo tiene un componente genético es inmutable.*
Esta idea errónea parece no tener en cuenta el componente de cambio del individuo humano y la forma diferencial de actuar de los genes en función del momento del desarrollo individual.

Error 4: *Las conductas o rasgos que están influenciadas por mecanismos genéticos aparecen precozmente en el desarrollo del individuo.*
Habitualmente, se considera que todo el repertorio de aspectos del comportamiento que tienen una cierta influencia genética deben aparecer en el momento del nacimiento y que, a lo largo del desarrollo, solamente los efectos del ambiente quedarán patentes. El conocimiento de los mecanismos de acción genética ha demostrado la falsedad de este tipo de argumentos ya que los genes actúan no únicamente en el momento de la concepción, sino que lo hacen durante toda la vida del individuo.

Estas ideas, muy difundidas, son erróneas y actualmente hay indicios aplastantes para rebatir cualquiera de éstas. A lo largo de los siguientes capítulos ofreceremos algunos estudios que ejemplificarán alguna de estas concepciones erróneas.

2. Métodos y técnicas de laboratorio

La aplicación de la tecnología del ADN y de los métodos de amplificación de ácidos nucleicos ha supuesto una auténtica revolución metodológica en el campo de la genética humana. La secuenciación completa del genoma humano, en el contexto del Proyecto Genoma Humano, es el comienzo de lo que ha sido denominado era geonómica, y el conocimiento que ha derivado esta permitiendo dar respuesta a una serie de preguntas básicas acerca de cómo se organiza la información genética en las células, cuales han sido los procesos evolutivos de nuestra especie, y particularmente se esta profundizando en las bases genéticas de muchas enfermedades, incluyendo aplicaciones en el diagnostico, pronostico e incluso su tratamiento efectivo, a través de disciplinas que están desarrollándose actualmente como la farmacogenómica, farmacogenética y terapia génica.

2.1. Conceptos generales

Existen múltiples sistemas para realizar la extracción y purificación de ADN genómico a partir de distintos tejidos humanos. Aquí nos centraremos en la metodología de análisis una vez se ha obtenido este ADN a partir de alguno de estos métodos.

2.1.1. Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain reaction: PCR)

La amplificación enzimática del ADN consiste en la obtención de copias de una secuencia específica de ADN mediante una reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR). La aplicación de esta metodología en los laboratorios de genética es hoy en día imprescindible.

Las ADN polimerasas son enzimas que llevan a cabo la replicación del ADN. Se obtienen a partir de microorganismos termófilos adaptados a vivir en afloramientos termales, como *Termophilus aquaticus*. Para ello precisan de una molécula de ADN de cadena sencilla que actúe como molde, un cebador (una moléculaa de ADN de unos 15 a 20 nucleótidos que híbrida con el ADN genómico, al tener una secuencia complementaria de esta) y los cuatro tipos de nucleótidos activados o trideoxinucleótidos, para ser incorporados en la cadena naciente de forma específica. Estos trideoxinucleotidos o dNTPs serán los "ladrillos" a partir de los cuales se irán sintetizando las nuevas cadenas de ADN. Recordemos que químicamente son pentosas unidas a un grupo energético de tres fosfatos en el carbono 5', a cuatro posibles purinas o pirimi-

dinas diferentes en el carbono 1'y a un grupo hidroxilo en el carbono 3'. Estas serán las adeninas (A), guanosinas (G), citosinas C) y timinas (T).

Recordemos también que las dos hebras de ADN (o los dos cebadores con el ADN) se acoplan normalmente de forma antiparalela mediante enlaces de puentes de hidrógeno entre bases complementarias (A con T y G con C).

Mediante la aplicación de calor y concentraciones salinas adecuadas las dos hebras pueden separarse, se dice entonces que el ADN esta desnaturalizado. Si se restablecen las condiciones iniciales, las hebras de ADN volverán a unirse específicamente por las zonas complementarias, es decir, hibridándose. Ahora resumiremos en que consiste la reacción de PCR: la mezcla de dNTPs, ADN, oligonucleótidos y polimerasa es sometida a ciclos repetidos de diferentes temperaturas para favorecer la separación de las dos hebras del fragmento de ADN de interés, la hibridación de los oligonucleótidos y su posterior síntesis de cadenas nuevas. A la temperatura de 94°C se separan las cade-

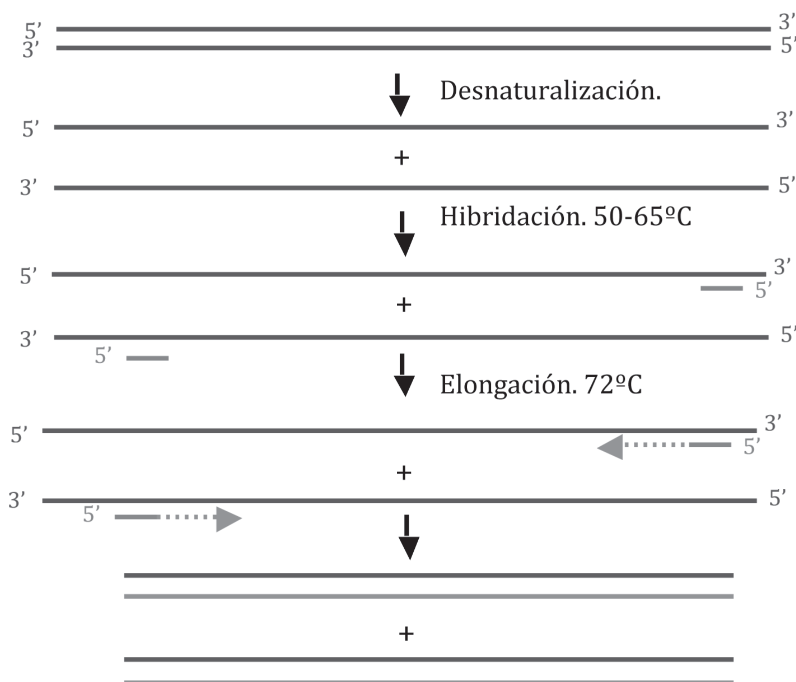


Figura 10. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El ADN se desnaturaliza a 94°C para posteriormente hibridar con los oligonucleótidos que tienen una secuencia de cadena complementaria a los flancos de la región de ADN que queremos amplificar. El extremo 3' del cebador esta orientado hacia el interior del fragmento a amplificar para que la polimerasa pueda fabricar una nueva cadena a partir de los dNTP presentes. Al final del primer ciclo de PCR, la cadena inicial de ADN se ha duplicado en dos.

nas de ADN, y después, para favorecer el apareamiento del oligonucleótido con su secuencia complementaria de ADN, se reduce la temperatura hasta un valor específico para cada par de oligonucleótidos (50-65°C). La ADN polimerasa iniciará entonces la extensión de la cadena, normalmente a 72°C. Y a partir de aquí se va repitiendo este ciclo unas 30 o 40 veces.

Teóricamente la cinética que sigue la reacción es $N \times 2^n$, donde N es el número de moléculas iniciales del fragmento diana y n el numero de ciclos de PCR realizados, de forma que sigue un crecimiento exponencial y después de 30 o 40 ciclos habrán millones de copias más que las existentes originalmente (Mullis et al., 1992).

2.1.2. Separación electroforética de ácidos nucleicos

Una vez se ha realizado la extracción de ADN a partir de tejido, o una amplificación de varios fragmentos del mismo, este se puede fraccionar de forma sencilla mediante una electroforesis. La utilidad de hacer esto ya lo veremos más adelante. En este método se dispone el ADN en una matriz semisólida compuesta de un polímero previamente estabilizado (agarosa o acrilamida), el cual actúa como una red que dificulta el paso de las moléculas en función de su tamaño. Para inducir el desplazamiento a través de la matriz se aplica un campo eléctrico y las moléculas se desplazan hacia el polo positivo. La electroforesis se realiza en un tampón a pH básico (usualmente 1xTBE) de forma que las moléculas de ADN están cargadas negativamente. Dado que la relación de carga neta de cada molécula a ese pH es la misma sea cual sea su tamaño, el parámetro discriminatorio para su separación es el tamaño del fragmento. Es decir, las moléculas menores pasarán más fácilmente a través de la malla mientras que las grandes quedarán retenidas o irán mas lentamente.

Dependiendo del tamaño de cada una de las moléculas a separar, se pueden utilizar diferentes concentraciones de agarosa o acrilamida, lo cual condicionará el tamaño de los poros en la malla y por tanto la velocidad de los fragmentos que los atraviesan. Además, la concentración del polímero condicionará el rango de tamaños de ADN dentro de los cuales puede discriminar (ejemplo, una malla muy laxa o con los poros muy grandes no podrá discriminar entre fragmentos de ADN muy pequeños ya que estos pasarán sin ningún “esfuerzo” entre dichos poros). Los polimeros de acrilamida crean una malla mas uniforme que las de agarosa y son capaces de discriminar diferencias de tamaño más precisos (Sambrook et al., 2001).

La tabla siguiente ofrece una idea del rango de concentraciones del cada polímero, dependiendo del tamaño de fragmentos a separar.

Tabla. Rango efectivo de separación de moléculas de DNA en pares de bases (pb) en geles de A) acrilamida bis acrilamida 29:1 y B) agarosa (tabla de Sigma-Aldrich). Junto con la muestra se cargan dos colorantes a partir de los cuales se puede ir observando en tiempo real como se produce la movilidad dentro del gel (Azul de bromofenol y xilencianol). La movilidad de esos colorantes en el gel se especifica como equivalencia en pares de bases.

A) Concentración Acrilamida (%)	ADN (pb)	Xilen cianol (pb)	Azul de bromofenol (pb)
3.5	1000-2000	460	100
5.0	50-500	260	65
8.0	60-400	160	45
12.0	40-200	70	20
15.0	25-150	60	15
20.0	6-100	45	12

B) Concentración de agarosa %	ADN (pb)
0.3	$5000\text{-}6x10^4$
0.6	$1000\text{-}2x10^4$
0.7	800-1000
0.9	500-700
1.2	400-600
1.5	200-300
2.0	100-200

Después, para visualizar las bandas en el gel (correspondientes a los diferentes fragmentos de ADN) es necesario teñir el gel en una solución de bromuro de etidio, el cual se une al ADN con gran afinidad, y se observa posteriormente mediante una lámpara de luz ultravioleta. La luz ultravioleta produce fluorescencia en el ADN unido al bromuro de etidio. También pueden ser utilizados otros métodos para teñir el ADN y poder observarlo dentro del gel, como la tinción con plata (Sambrook et al., 2001).

2.1.3. Mutaciones o polimorfismos

Cambios en la composición del ADN se denominan mutaciones o polimorfismos. Por conveniencia, cuando una mutación esta presente en menos del 1% de la población y no genera ningún fenotipo patológico se le suele denominar polimorfismo. Llamaremos fenotipo a la expresión del genotipo en un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos incluyen rasgos tanto físicos como conductuales.

Podemos distinguir varios tipos de cambios o mutaciones del ADN:

– Cambios sencillos de nucleótidos. Una base -o nucleótido- es substituida por otra distinta. En este caso existirán dos alelos dentro del mismo locus, uno

mutado y otro normal (en genética de poblaciones, llamado alelo salvaje o *wild*). Por conveniencia utilizaremos las siglas en ingles SNP (*single nucleotide polymorphism*) para este tipo de polimorfismos.

– Pequeñas deleciones o inserciones. Un número reducido de nucleótidos se pierden o insertan, alterando la secuencia y tamaño de la molécula de ADN. Puede incluir desde una deleción/inserción de una sola base a uno o varios exones dentro de un gen. En estos casos existe la posibilidad de que se rompa el marco de lectura, esto es, que ha partir de donde se produzca la inserción/deleción se cambie la interpretación en la traducción y se cambie completamente la secuencia de la proteína original, dando lugar probablemente a una proteína sin función metabólica.
– Cambios en el número de repeticiones de una secuencia de ADN. Entre ellas se encuentran las mutaciones microsatélites, que son repeticiones en tandem de secuencias de entre 2 y 4 pares de bases (pb), y minisatélites, que son repeticiones de pb de entre 6 y 100 pb. Algunas mutaciones microsatélites son inestables o dinámicas debido a que el número de repeticiones de estas variantes puede variar de una generación a otra. Este número de repeticiones puede estar directamente asociado con la patogenicidad (Ejemplo: Hungtintina en la enfermedad de Hungtinton).
– Grandes reorganizaciones. Ganancias, pérdidas o cambios en la orientación de grandes fragmentos de ADN. Estas reorganizaciones pueden incluir a un gen entero o un grupo de genes, y a veces es posible visualizarlas en el cromosoma en metafase mediante el microscopio.

El posible efecto funcional o no de este tipo de cambios en la proteína resultante puede venir dado por diversos factores: Que se produzca un cambio en la secuencia de la proteína o bien una proteína truncada, o bien que se altere la estabilidad del RNA mensajero (ARNm) o cambios en la expresión génica, que darían lugar a cambios en los niveles de proteína etc. Dicho de otra manera, la forma en que una mutación causa una determinada enfermedad, o alguna característica fenotípica puede venir dado por diferentes mecanismos.

Además, aún en el caso de que la mutación genética produzca un cambio en la secuencia de la proteína resultante, por ejemplo mediante un cambio de aminoácido por otro, no necesariamente provoca un cambio en la funcionalidad de la proteína, ya que esto dependerá de las características fisicoquímicas del aminoácido cambiado y de la región o dominio de la proteína donde se haya producido la mutación. Dicho de otra manera: un cambio genético no tiene porque causar alteraciones en el fenotipo. Por ejemplo, cuando encontramos una mutación en un gen candidato para alguna enfermedad hemos de asegurarnos que sea efectivamente patogénica. Para

ello tenemos varias posibilidades. 1) Si se trata de un caso familiar hacer un estudio de cosegragación, es decir determinar si dentro de una familia la mutación aparece presente en los enfermos y no en los miembros sanos. 2) Genotipar cientos de individuos en la población general para determinar la posible presencia de esa mutación. Si no esta presente será más probable que se trate de una mutación patogénica y no de un polimorfismo inocuo. 3) Predicciones informáticas que computan la probabilidad de que un determinado SNP, dentro de una secuencia determinada, pueda causar alteraciones en alguna actividad biológica, o en el *splicing* alternativo, la expresión etc (Ejemplo en http://pupasuite.bioinfo.cipf.es) 4) Estudios funcionales (modelos animales, celulares etc) con los que podamos comprobar si la mutación causa una alteración funcional de la proteína mutada.

2.1.4. Concepto de Haplotipo, desequilibrio de ligamiento y tagSNP. Proyecto HapMap

Es importante comprender bien este concepto, ya que todos los polimorfismos y mutaciones están formando haplotipos, y su utilización es muy útil en la búsqueda de genes que influyen en un determinado fenotipo (Lee et al., 2005). Recordemos que para cada par de cromosomas recibimos una cromátida diferente de cada progenitor, con lo cual recibimos también una dotación de mutaciones y polimorfismos de uno y de otro. Es decir, hay una serie de mutaciones en la misma cadena de ADN que se transmiten todas juntas: esto es un haplotipo. Teóricamente pues, un haplotipo estaría constituido por cada uno de los cromosomas. No obstante, en cada generación se produce recombinación entre diferentes cromátidas, mezclándose las cadenas de ADN y, por consiguiente, también los diferentes polimorfismos de cada progenitor. Esta recombinación no es totalmente al azar, ya que hay zonas de “*hot spots*”,o lugares con mayor probabilidad de recombinación, con lo cual los polimorfismos entre dos áreas “*hot spots*” o de recombinación contiguas tenderán a seguir transmitiéndose en bloque y conservándose a lo largo de muchas generaciones. Aquí estarían ”encerrados” toda una serie de polimorfismos que estarían formando un bloque de muchos haplotipos. Así, cuando dos polimorfismos están dentro del mismo haplotipo no segregan independientemente en cada generación, sino siempre juntos, se dice entonces que ambos polimorfismos están en desequilibrio de ligamiento completo. Como hemos dicho, hay que tener en cuenta que la recombinación meiótica puede actuar en contra de la conservación de los haplotipos antiguos, por eso el desequilibrio de ligamiento completo entre dos polimorfismos puede ir desapareciendo con el tiempo, pasando por estadios de desequilibrio de ligamiento parcial. Veámoslo con un ejemplo. Imaginemos dos SNPs, ambos dentro del mismo par de cromosomas, el SNP1 con dos alelos A y T, y el SNP2 con los alelos G y C. Para un individuo dado hay tres

genotipos posibles para cada SNP (en negrita) y nueve teóricas combinaciones de haplotipos. En la siguiente tabla lo veremos mejor. En el caso de que el SNP1 tenga el genotipo AA y el SNP2 el genotipo GC, no habrá indeterminación acerca de los haplotipos existentess: estarán presentes el haplotipo A-G y el haplotipo A-C. Observamos que en el caso de los heterocigotos dobles hay dos posibles combinaciones indeterminadas de haplotipos que podrían existir marcado con interrogante, o dicho de otra manera la fase es ambigua.

	AA	**AT**	**TT**
GG	(*A-G / A-G*)	(*A-G / T-G*)	(*T-G / T-G*)
GC	(*A-G / A-C*)	*(A-G / T-C)?* *o bien* *(A-C / T-G)?*	(*T-G / T-C)*
CC	(*A-C / A-C*)	(*A-C / T-C*)	(*T-C / T-C*)

Se pueden resolver los haplotipos ambiguos, pero requieren sistemas trabajosos de clonaje y posterior secuenciación. Sin embargo, cuando se conocen los genotipos de un número elevado de individuos, es posible inferir estadísticamente los haplotipos en los casos ambiguos. Esto se hace utilizando métodos de combinatoria, o funciones de máxima verosimilitud combinados con algoritmos EM (Expectation-maximization) y pudiendo ajustar con covariables (Chen et al., 2008). Existen multitud de programas informaticos de libre uso para realizar estos cálculos por ejemplo UNPHASED (http://linkage.rockefeller.edu/soft/list4.html). Esto puede ser util para realizar estudios de asociación caso-control, para comparar estadisticamente si existen diferencias significativas entre las frecuencias haplotipicas de un grupo control y el grupo de casos patológicos, o bien relacionando un determinado haplotipo con algun rasgo cuantitativo de la conducta.

Todo esto nos lleva al concepto de tagSNP. Como existen muchos polimorfismos que se transmiten en un determinado bloque seria redundante genotiparlos todos, por el contrario si sabemos que existe un desequilibrio de ligamiento **completo** podemos genotipar solo uno de ellos, el cual nos estará dando información sobre toda la serie de polimorfismos asociados a ese tagSNP.

Como derivación del Proyecto Genoma Humano, se ha realizado una base de datos en la que se describen las diferentes estructuras haplotípicas en varias poblaciones humanas analizando cientos de miles de SNPs distribuidos a lo largo de todo el genoma. Se ha utilizado ADN de doscientos setenta individuos de cuatro poblaciones diferentes (con ancestros Europeos, africanos o asiáticos). Esto ha permitido determinar a grandes rasgos las frecuencias genotípicas de cada polimorfismo conocido en

cada una de las poblaciones y su estructura haplotípica particular. El International HapMap Project (www.hapmap.org), ha creado así una base de datos accesible para su utilización por la comunidad científica. Con este medio es posible seleccionar el mínimo número de tagSNP en una población, que aporten la máxima información de una región genética en concreto. Para más detalles consultar el artículo Thorisson et al. A User's guide to the International HapMap project web site (http://www.hapmap.org/downloads/presentations/users_guide_to_hapmap.pdf).

2.2. Hibridación de ácidos nucleicos

En los laboratorios de biología molecular se usan normalmente dos tipos de análisis tradicionales basados en hibridaciones de ácidos nucleicos (*Southern* y *Northern blot*). Ambos métodos se basan en la desnaturalización de los ácidos nucleicos y posterior unión con una sonda específica (otra cadena de ADN) de la secuencia de interés (Sambrook et al., 2001).

2.2.1. Southern blot

Es una técnica empleada para detectar secuencias específicas de ADN. El ADN genómico se digiere mediante enzimas de restricción (de secuencia de corte poco frecuente) en fragmentos menores, y estos son separados mediante una electroforesis en un gel. El ADN es desnaturalizado, transferido y fijado a un filtro de nitrocelulosa o nylon. Tradicionalmente este proceso se llevaba a cabo colocando el gel de agarosa sobre papel filtro remojado en una solución llamada de transferencia (solución salina concentrada). A continuación se sitúa la membrana sobre el gel y encima de esta una pila de papel filtro seca, y por capilaridad la solución de transferencia es arrastrada a la pila de papel filtro, quedando el ADN retenido en la membrana situada en medio. Existe una variación de esta técnica, en la que un aparato aspira el aire secando el gel y creando un vacío de forma que arrastre al ADN hacia el filtro de forma uniforme.

Lo verdaderamente importante, es que en este filtro quedarán representados los fragmentos de ADN como una réplica de la que tenían en el gel inicial. Entonces una sonda de ADN marcada con radiactividad o con un fluorocromo hibrida de forma específica con la secuencia de interés. Después se visualizan los resultados mediante la exposición a una película sensible a la radioactividad o a la luz, dependiendo de si se ha utilizado una sonda marcada con radioactividad o con un fluorocromo. Este sistema es útil para la detección de grandes reorganizaciones cromosómicas como translocaciones, inversiones etc.

2.2.2. Northern blot

Esta técnica es muy similar a la anterior, excepto que en este caso sirve para identificar secuencias de ARN. El ARN se fracciona en diferentes tamaños mediante una electroforesis en un gel, en unas condiciones en que se mantengan las cadenas de ARN en estado desnaturalizado. El proceso continúa de forma semejante a la hibridación de tipo Southern. El método del Northern se puede utilizar para realizar estudios de expresión génica en diferentes tejidos, de forma que puedan identificarse el patrón de *splicing* alternativo dentro de un gen.

2.3. Métodos de genotipado del ADN

2.3.1. Secuenciación de ADN

La secuenciación del ADN es la determinación del orden de los diferentes nucleótidos en un fragmento dado. Pongamos por caso que en Estados Unidos se encuentren unas mutaciones determinadas en un gen, las cuales provocan autismo. Podemos analizar esas mutaciones en concreto en nuestra población (para el diagnóstico por ejemplo), pero podría ocurrir que en nuestra población existieran unas mutaciones diferentes en el mismo gen que también fueran patogénicas. Para estar seguros de analizar de forma sistemática este gen, lo mejor es olvidarnos de buscar unas mutaciones en concreto y analizar el gen entero para detectar todas las posibles mutaciones. El método más informativo y fiable para conocer un determinado gen o secuencia es realizar la secuenciación directa del mismo. Tradicionalmente se ha utilizado el método de terminación de la cadena (o método de Sanger). En este método, se produce la extensión del fragmento de ADN en su estado de cadena sencilla a partir de un oligonucleótido complementario a una zona del gen. Esta extensión de la cadena se produce gracias a la acción de una enzima (Taq polimerasa) en presencia de los cuatro trideoxinucleótidos (dNTPs). Recordemos; como en el caso de la PCR, salvo que en este caso no será un proceso cíclico. Además, mezclados entre ellos **en una baja proporción** existirán dideoxinucleotidos (ddNTPs) normalmente marcados radiactivamente, los cuales al añadirse a la cadena naciente terminaran la síntesis de las moléculas en las cuales se inserten, ya que bloquean la incorporación de nuevos nucleótidos. Por el contrario, cuando en una cadena de ADN se insertan únicamente dNTPs continuará alargándose sin problemas. Con este proceso obtendremos toda una serie de fragmentos de ADN de diferentes tamaños, dado que los ddNTPS se habrán incorporado en diferentes lugares. Esto ha de hacerse en cuatro tubos diferentes, uno por cada nucleótido, lo que nos dará información sobre en las posiciones en las cuales estaba presente ese

nucleótido determinado en la secuencia original. Para terminar de obtener esta información es necesario separar los fragmentos de ADN de los cuatro grupos en un gel de poliacrilamida en formato capilar (electroforesis capilar) y después visualizarlo. Explicamos este sistema por razones históricas ya que apenas se utiliza actualmente.

Existe una variación de esta técnica, que es la que actualmente esta extendida ya que es más barata y sencilla, y de la cual exponemos un ejemplo de los resultados en la Figura 11. En este segundo método no es necesario utilizar cuatro reacciones por muestra, sino solamente una. Esto se consigue marcando los cuatro dideoxinucleótidos con un marcador fluorescente diferente, los cuales emiten fluorescencia a diferente longitud de onda. Sin embargo, en este caso la amplificación del ADN (PCR) se produce simultáneamente a la incorporación de los dideoxinucleótidos en cada ciclo de la reacción de PCR. De forma parecida al caso anterior es necesario separar los fragmentos mediante una electroforesis capilar. La visualización de los fragmentos se produce de forma automática mediante un láser que activa los fluoróforos y un sistema de recogida de los datos de fluorescencia. Con este sistema se puede analizar en una misma reacción alrededor de hasta unos 1000 pares de bases.

En el caso de que se pretenda secuenciar fragmentos de ARN, y debido a que la estabilidad de esta molécula es mucho menor que la del ADN, es preciso primero fabricar una hebra de ADN complementaria, Esto se consigue mediante una reacción en la que interviene la enzima transcriptasa inversa, la cual forma una secuencia monohebra de ADN complementaria a la de ARN (ADNc). Después de este paso se puede secuenciar tal y como se describe anteriormente.

Existen otros métodos para secuenciar el ADN, por ejemplo el de la pirosecuenciación. Esencialmente, e igual que en los casos anteriores, un oligonucleótido hace de iniciador para la fabricación de una nueva cadena de ADN. Los diferentes nucleótidos se van añadiendo secuencialmente de uno en uno, junto con una mezcla enzimática.

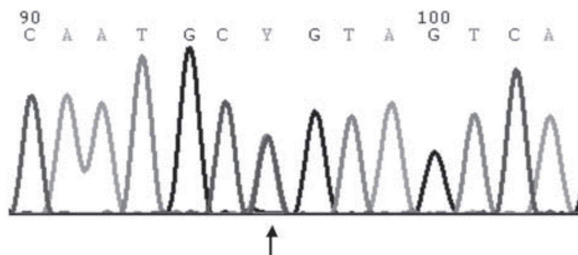


Figura 11. Secuencia de un fragmento del gen LRRK2, realizada mediante el método del terminador fluorescente. Los nucleótidos, marcados con cuatro posibles fluoróforos, hacen de terminador de la cadena de ADN que se va sintetizando, creando fragmentos de diferente tamaño que van siendo leído según avanzan el gel capilar, y son representados luego mediante cuatro colores diferentes. En el lugar donde indica la flecha hay una una guanina y una timina superpuestas en la misma posición (mutación G2019S del gen dardarin causante de la enfermedad de Parkinson).

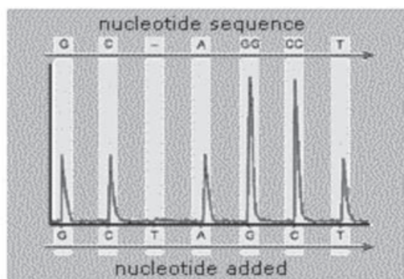


Figura 12. Los nucleótidos son añadidos secuencialmente uno por uno, y en orden G C T A, de forma que cuando aparece un pico de luz significa que se ha incorporado ese nucleótido a la cadena naciente de ADN. En la tercera posición no aparece ninguna señal correspondiente a la timina debido a que en esa posición no hay una adenina en la cadena complementaria de ADN, sino una timina (ya que se ha incorporado una adenina que se ve en el tercer pico). El cuarto pico (después de eluir la timina anterior) registra el doble de intensidad debido a que se han juntado las señales de dos guaninas sucesivas, y algo similar sucede con el quinto pico. Finalmente la secuencia será CCAGGCCT (Biotage).

Cada vez que un nucleótido es incorporado a la cadena naciente se originan una serie de reacciones enzimáticas que producen radiación luminosa. Una cámara recoge y cuantifica la cantidad de luz emitida, lo cual nos dirá si la incorporación de un nucleótido en esa posición del ADN ha tenido lugar o no. Después se degradan enzimáticamente los nucleótidos no incorporados o sobrantes y se hace un lavado para eluirlos (el ADN no se lava gracias a estar fijado previamente en una superficie). Ahora ya puede ser añadido el siguiente nucleótido junto con su mezcla enzimática y así sucesivamente. Todo este proceso es realizado de forma automática, llegando a poder ser secuenciadas en la misma reacción hasta unas 100 pares de bases. Sus aplicaciones también incluyen el genotipado de polimorfismos conocidos, cambios en la metilación del ADN y cuantificación alélica la cual permite detectar duplicaciones y deleciones génicas.

Existen otros métodos de análisis genético que son utilizados debido a su menor coste y facilidad de análisis que analizaremos en los siguientes apartados.

2.3.2. Análisis de conformación de cadena sencilla (SSCP)

La técnica de análisis de conformación de cadena sencilla (SSCP, o "*single-strand conformation polymorphis*m") se basa en los cambios de conformación tridimensional que presentan dos cadenas sencillas de ADN que difieren entre sí en un único nucleótido. Esos cambios de conformación se pueden poner de manifiesto en un gel de acrilamida mediante la aparición de un patrón de bandas diferencial entre las muestras control y las muestras problema.



Figura 13. Determinación de un cambio nucleotídico de en un exon del gen tau mediante SSCP y posterior tinción argéntica. La primera muestra desde la izquierda presenta 2 bandas extra, comparadas con las demás, debido a que un cambio nucleotídico altera el número de estados conformacionales posibles de las monocadenas de ADN. La muestra en cuestión fue posteriormente secuenciada para determinar el cambio exacto de nucleótido y resultó ser la mutación patogénica P301L del gen tau, la cual causa un tipo de demencia frontotemporal.

Primero se amplifican mediante PCR los fragmentos del ADN a estudiar. Se ha de intentar que los fragmentos no sobrepasen los 200 bp, o en caso contrario se pierde sensibilidad para detectar las mutaciones. Los productos amplificados se desnaturalizan mediante calor y en un medio con formamida, para analizarlo seguidamente en un gel de acrilamida junto con muestras de controles sanos y sin mutaciones. Al desnaturalizarse, el ADN monohebra adquiere una o varias conformaciones determinadas, que son la más estables termodinámicamente en las condiciones particulares en que se realiza el experimento. Una mutación puede alterar esta estructura, modificando la facilidad con la que se desplaza a lo largo del gel de electroforesis. La aparición de un patrón de bandas anómalo es indicativo de un posible cambio de nucleótido. Esto ha de ser confirmado posteriormente mediante secuenciación directa. El uso del SSCP proporciona una primera aproximación al análisis mutacional de forma rápida y barata.

Como hemos dicho, tiene algunas limitaciones de uso, ya que las condiciones de electroforesis (temperatura, composición del gel, concentración de tampón etc) deben ser determinadas empíricamente, y la sensibilidad nunca es del 100%. Cuanto mayor sea el fragmento a analizar menor será la sensibilidad (Ravnik-Glavac et al., 1994).

2.3.3. Análisis de heterodúplex

Este método es similar al anterior, salvo que en este caso después de desnaturalizar las hebras de ADN dejaremos que se vaya enfriando poco a poco. De esta forma las monohebras de ADN volverán a renaturalizarse, con la particularidad de que algunas cadenas mutadas se habrán unido a otras no mutadas (heteroduplex), con lo que las dos cadenas serán homologas, excepto en un nucleótido. Esta discordancia de nucleótidos desapareados en este lugar puede crear una ligera alteración en la estruc-



Figura 14. Representación de las dos hebras de dos cadenas de un segmento de ADN donde esta presente un polimorfismo heterocigoto (marcado en gris). Inicialmente tendremos la situación de a), donde todas las bases están correctamente apareadas con su complementaria (homoduplex). Después de la desnaturalización de las dobles cadenas, y su posterior renaturalización al azar de las cadenas complementarias, la mitad de las moléculas estarán en estado de homoduplex (a) y la otra mitad en estado heteroduplex (b). En heteroduplex una de las bases no puede aparear correctamente con su complementaria creándose una ligera separación entre cadenas en este punto, la cual tendrá consecuencias en la movilidad electroforética que podremos observar.

tura de la doble cadena de forma que tenga consecuencias en la movilidad electroforética. (Ravnik-Glavac et al., 1994).

Hasta aquí se han descrito métodos para detectar mutaciones no conocidas. Cuando la mutación o polimorfismo ha sido ya caracterizado y se conoce su base molecular es posible diseñar estrategias diagnósticas basadas en la detección de esa secuencia mutada concreta, como las que se explican seguidamente.

El genotipado o especificación de un polimorfismo, se suele realizar utilizando métodos basados en diferentes principios: según el cambio en las propiedades físico-químicas del fragmento de ADN que origina ese cambio genético, mediante hibridación especifica de un fragmento e de ADN (u oligonucleótido) a cada alelo, o bien mediante reconocimiento enzimático de determinadas secuencias.

2.3.4. Determinación de polimorfismos mediante análisis de restricción (PCR-RFLP)

La técnica de la PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*) para la determinación de los genotipos de un polimorfismo se basa en la amplificación de un segmento de ADN y su exposición posterior a una enzima de restricción determinada. Una enzima de restricción (o endonucleasa de restricción) es una enzima que puede reconocer una secuencia determinada de nucleótidos dentro de una molécula de ADN y cortarlo en un punto en concreto llamado sitio o diana de restricción, el cual depende de la enzima utilizada. Las enzimas de restric-

ción reconocen secuencias entre 4 y 12 pares de bases. El corte del ADN se realiza rompiendo 2 enlaces fosfato en la doble hebra, dando lugar a dos fragmentos, que pueden ser romos o cohesivos. Estos últimos tienen tendencia a volver a hibridar de modo espontáneo ya que los extremos de un fragmento roto se pueden unir a los otros extremos coincidentes de otro fragmento roto mediante puentes de hidrógeno (como esta unión es muy débil se separarán al realizar una posterior electroforesis). Pero lo que de verdad nos interesa de sus propiedades es que mediante ellas se pueden discriminar mutaciones, ya que cambios de nucleótidos o pequeñas deleciones/inserciones pueden producir la pérdida de una diana o la aparición de una nueva diana donde antes de la mutación ésta no existía (Roberts 1981). Una vez realizada la digestión del ADN es necesario discriminar en que muestras se ha producido la rotura del fragmento en cuestión, y en cuales no. Para ello se realiza una electroforesis y se visualiza mediante posterior tinción (Figura 15).

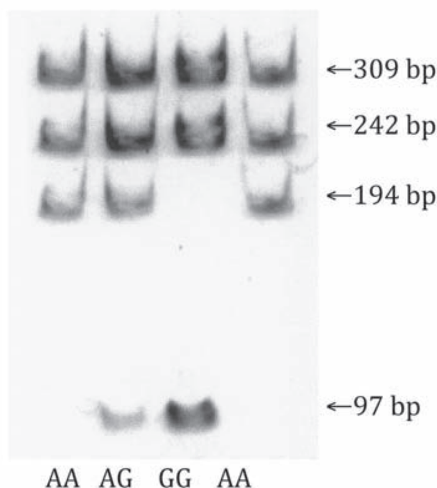


Figura 15. Electroforesis en un gel de acrilamida de un producto de PCR después de su digestión con el enzima de restricción HinfI y visualizado mediante tinción argéntica.
Esta foto corresponde al polimorfismo descrito en el gen saitohin, el cual esta incluido en el haplotipo del gen tau que incrementa el riesgo de sufrir parálisis progresiva supranuclear y enfermedad de Parkinson (Ezquerra et al., 2004).

El fragmento de PCR original se corresponde con un tamaño de algo más de 700 bp. Cuando el alelo A esta presente en ambas cadenas de ADN el enzima corta en otras dos zonas de la secuencia produciendo tres fragmentos diferentes de 309, 242 y 194 bp. Cuando el alelo G esta presente en una de las cadenas aparece una banda extra de 97 bp, debido a que el fragmento de 194 bp se corta por la mitad. Si el alelo G esta presente en las dos cadenas el fragmento de 194 bp no se observa.

2.3.5. Amplificación múltiple (PCR Multiplex)

En algunos casos ocurren deleciones de algunos exones o de fragmentos grandes dentro de un gen. Para su detección se amplifican mediante PCR y de forma simultánea distintos fragmentos de diferentes genes en un solo tubo, utilizando parejas de cebadores u oligonucleótidos previamente optimizados para cada uno de los fragmentos de ADN. El resultado de cada PCR múltiplex se analiza mediante electroforesis obteniéndose un patrón de bandas a partir del cual es posible inferir las regiones delecionadas. Es un método muy rápido y barato, pero limitado, en el sentido de que solo pueden detectarse mutaciones homocigotas. Es apropiado por ejemplo para la búsqueda de deleciones en el cromosoma Y (ya que hay un solo cromosoma). Para la detección de deleciones heterocigotas es necesario la utilización de otros métodos cuantitativos o semicuantitativos.

2.3.6. Amplificación múltiple dependiente de ligación de la sonda

Esta técnica es aplicable tanto al análisis de mutaciones puntuales o SNPs como a delecciones o inserciones grandes de fragmentos de ADN, y permite la realización de varias decenas de análisis genéticos o ensayos de una muestra y a la vez en un mismo tubo (Scarciolla et al., 2007). En esta técnica no es la muestra de ADN genómico la que se amplifica mediante PCR, sino los dos pares de sondas que se hibridan en el ADN. La amplificación específica de los pares de sondas dependerá de la presencia de las secuencias complementarias en el ADN. Para cada uno de los ensayos se diseñan dos oligonucleótidos, de forma que al hibridar sobre la secuencia de ADN diana pueden ser ligados enzimáticamente entre sí (ver Figura 16). Todos los pares de sondas tienen secuencias idénticas en los extremos 5′ y 3′ respectivamente, de esta forma es posible la amplificación simultánea de todos los ensayos con un solo par de oligonucleótidos maestros. Uno de estos oligonucleotidos maestros estará marcado con un fluoróforo.

Los fragmentos resultantes de las diferentes amplificaciones tendrán diferentes tamaños (de 100 a 500 pares de bases aprox.), con lo cual se podrán distinguir separándolos mediante una electroforesis, incluyendo un marcador de peso molecular y utilizando los aparatos automáticos adecuados.

El área de los picos de cada uno de los fragmentos se mide automáticamente a partir de los datos de fluorescencia captados por el aparato de electroforesis. La normalización de los datos se puede realizar calculando el ratio del área de cada fragmento con la suma de la señal de los demás fragmentos. De esta forma estamos haciendo una cuantificación relativa de cada ensayo, y podremos testar la posible presencia de deleciones o duplicaciones génicas (Figura 17).

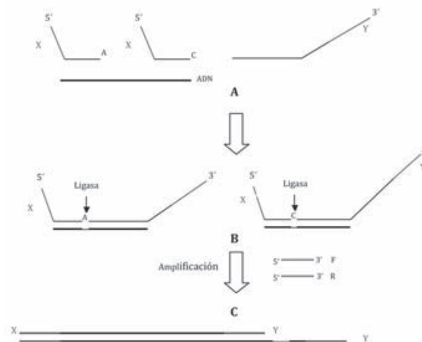


Figura 16. Esquema del funcionamiento de la amplificación múltiple dependiente de ligación de la sonda para detectar un polimorfismo tipo SNP. A) Para cada SNP están presentes tres sondas diferentes de ADN que hibridan con la secuencia diana de ADN del paciente, con la salvedad que dos de ellas son especificas de alelo (A o C en la última posición) B) Una u otra sonda se hibridan sobre el ADN dependiendo del polimorfismo presente en cada cadena y una ligasa une ambas sondas C) Cada una de las sondas de cada ensayo tiene una secuencia común X e Y respectivamente en los extremos 5’ y 3’, que es utilizada de molde para amplificación mediante PCR utilizando los oligonucleotidos F y R. Finalmente obtendremos dos diferentes tamaños (en este caso) que serían visualizados en un gel de acrilamida y que serán indicativos del polimorfismo presente en la muestra.

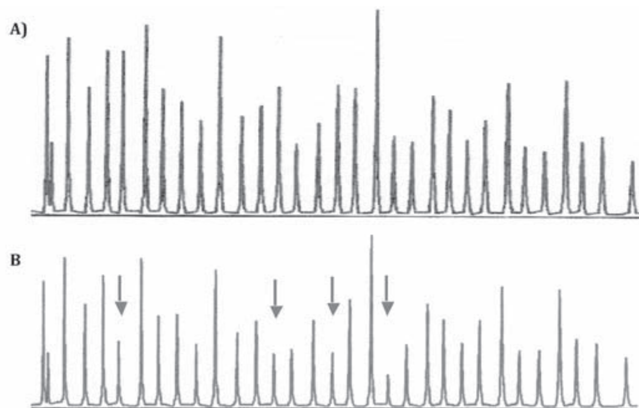


Figura 17. Resultado de la amplificación múltiple dependiente de ligación de la sonda en una muestra de ADN de un enfermo de Parkinson A) y de un control sano B). En este caso analizamos exones de diferentes genes relevantes en la enfermedad de Parkinson utilizando el kit SALSA MLPA KIT P051 / P052B Parkinson (MRC Holland). Cada uno de los picos corresponde a un fragmento de ADN amplificado y que puede cuantificarse mediante la medida de su área relativa respecto a la media de los otros picos. Una pérdida de señal del 50% correspondería a una delecion de una de las cadenas de ADN. La picos en los cuales se observa esta reducción relativa comparado con el control están señalados mediante flechas. Éstos, corresponden a los exones 3,4,5 y 6 del gen Parkin.

Además, también es posible identificar SNPs utilizando dos sondas que solo difieren entre sí en el último nucleótido de las mismas, en la posición donde supuestamente esta el polimorfismo. Como para que haya amplificación mediante PCR es necesario que haya una previa ligación de los extremos de las sondas es necesario que ambas sondas hibriden con el ADN muestra particularmente en esa posición. Así, para un heterocigoto, una sonda amplificará uno de los alelos del polimorfismo mientras que la otra sonda solo amplificará el otro alelo.

2.3.7. Determinación de polimorfismos microsatélites

Los polimorfismos microsatélites (o STRs, acrónimo de *Short Tandem Repeats*) están compuestos por secuencias básicas de 2-4 nucleótidos, cuya repetición en tándem origina frecuentemente secuencias de menos de 150 nucleótidos. Se estima que el genoma humano contiene unos 200.000 microsatélites, que se distribuyen más o menos homogéneamente, lo que junto con la propiedad de que son multialélicos, los hace idóneos para realizar estudios de análisis de ligamiento genético en familias. Las mutaciones inestables son un tipo específico de microsatélites, y consisten en la “expansión” o el aumento de unidades de repetición de nucleótidos (especialmente CA y CAG). Se han identificado este tipo de repeticiones en varios genes humanos asociados a un número importante de patologías neurológicas (Como ejemplo, la enfermedad de Hungtinton). Estas repeticiones de tri o di nucleótidos se encuentran en personas sanas pero en un número menor que en los enfermos y pueden variar de número de una generación a otra, de ahí el nombre de mutaciones dinámicas. El número de repeticiones puede ir creciendo de una generación a otra hasta que sus efectos patogénicos se manifiestan. Además, la edad de inicio de la enfermedad y gravedad de la presentación clínica se suele correlacionar positivamente con el número de repeticiones.

Para determinar el número de repeticiones de los microsatélites se suele amplificar mediante PCR un fragmento de ADN que incluya al polimorfismo en cuestión, y con uno de los oligonucleótidos utilizados marcados con un fluoróforo tal y como en el caso anterior. Seguidamente, el producto de dicha amplificación se analiza mediante electroforesis en un gel de acrilamida, junto con marcadores de peso molecular, para determinar el tamaño de cada fragmento y así obtenemos el genotipo de cada individuo. La concentración del gel acrilamida suele ser relativamente alta para poder discriminar fragmentos de ADN que se diferencias en tan solo 2 o 3 bp (Sambrook et al., 2001).

2.3.8. Genotipado mediante sondas TaqMan

Este es otro método para genotipar que se ha extendido rapidamente por su sencillez y rapidez. Para ello se utilizan las llamadas sondas Taqman (Whitcombe D 1998).

Mediante dos oligonucleótidos se amplifica el segmento de ADN en el cual se halla el polimorfismo diana. Además, están presentes dos sondas TaqMan de unas 10-15 pb que son complementarias a la región concreta del fragmento de ADN adyacente al polimorfismo, y que sólo se diferencian en un nucleótido. Cada una de las dos sondas esta marcada con un fluoróforo diferente en la parte 5', y cada una de ellas híbrida respectivamente con cada uno de los alelos de un polimorfismo dado. Cada una de las sondas tiene en su parte 3' un "*quencher*", o neutralizador, que hace que el fluoróforo no emita fluorescencia al estar unido al oligonucleótido. El MGB o *minor grove binding* intensifica la especificidad de la unión de las sondas al ADN.

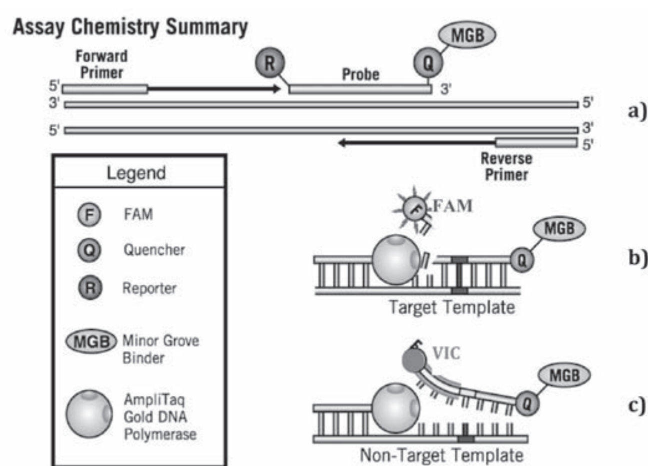


Figura 18. Genotipado mediante sondas TaqMan. El ADN se amplifica mediante PCR utilizando dos oligonucleótidos como cebadores de la reacción (forward y reverse). En un punto, la polimerasa llega a donde esta la sonda marcada (probe). b) Si el nucleótido del extremo de la sonda, en la posición correspondiente con la mutación, coincide con su complementaria en el ADN (marcada en negrita), la sonda permanece hibridada, la actividad exonucleasa de la polimerasa degrada la sonda liberando el fluoróforo FAM y se produce fluorescencia. c) En caso contrario la sonda se desprende del ADN y no se producirá fluorescencia a esta longitud de onda con el marcador fluorescente VIC. (PE, Applied Biosystems).

Cuando la sonda marcada híbrida con el ADN dentro de un ciclo de PCR, la actividad 5' exonucleasa de la Taq polimerasa utilizada provoca la liberación del fluoróforo y deja de estar en contacto con el neutralizador, emitiendo entonces fluorescencia. Sin embargo, si alguna de las dos sondas hibridadas tiene un nucleótido desapareado (en el lugar del polimorfismo) es mucho menos probable que la polimerasa pueda degradar la sonda, por tanto, no emite fluorescencia y simplemente la sonda es desplazada de la cadena de ADN. Gracias a la especificidad de las sondas y a la actividad 5´exo-

nucleasa de la Taq polimerasa es posible la determinación del genotipo. Mediante la detección de la diferente fluorescencia emitida por cada una de las sondas al final de los 40 ciclos de la PCR podemos conocer cual es el genotipo del polimorfismo. En cada reacción se analiza un único SNP y la reacción se realiza en placas de 96 o de 384 pocillos.

Esta tecnología puede aplicarse utilizando los circuitos integrados fluídicos de DNA. Estos circuitos emplean una red de canales integrados y válvulas que dividen las muestras de ADN y los reactivos de PCR. La muestras se diluyen y se mezclan con los reactivos dentro del chip de forma automática, y pudiéndose conseguir unos pocos miles de genotipos por circuito sin necesidad de cargar a mano todos los pocillos (Ejemplo en. www.fluidigm.com). Sus aplicaciones pueden incluir, además, la cuantificación génica que veremos más adelante.

2.3.9. Chips de ADN para genotipado en gran escala

Hasta aquí hemos explicado los métodos comunes de genotipado que podían ayudar a encontrar mutaciones o polimorfismos relacionados con las enfermedades o con un fenotipo determinado (recordemos que un fn fenotipo es alguna característica observable, ya sea física, emocional etc). Ahora bien, todo esto estaba basado en que teníamos una idea previa de que genes estaban asociados a cada enfermedad. Sin embargo, en muchos estudios no se parte de una idea a priori de que genes puedan estar involucrados en cada fenotipo. En estos casos se puede realizar un análisis de asociación en gran escala, esto es, analizar cientos de miles de SNPs distribuidos uniformemente por todo el genoma en cientos de controles y pacientes para comparar posteriormente las frecuencias genotípicas en los dos grupos. También se puede utilizar esta técnica para realizar estudios de análisis de ligamiento genético en familias.

Para realizar este tipo de estudios se precisa una tecnología que pueda hacer esto de una forma razonablemente rápida y económica. En los últimos años se han desarrollado chips de ADN que pueden genotipar cientos de miles de polimorfismos a la vez.

En líneas generales el proceso consiste en digerir el ADN del sujeto con enzimas de restricción para fragmentarlo a un determinado tamaño, y posteriormente se ligan estos fragmentos a adaptadores de ADN con los que se puede amplificar los fragmentos posteriormente mediante PCR. Estos fragmentos de ADN son marcados, desnaturalizados e hibridados posteriormente en el chip. Estos chips de ADN son fabricados usando una gran variedad de tecnologías, y mediante procesos automáticos que alinean cada una de las sondas para los diferentes polimorfismos en puntos que se separan unos de otros por distancias microscópicas. A grandes rasgos, para fabricar uno de estos chip se sintetizan sondas de ADN de unas 25 bases y se fijan a un soporte sólido. Estas sondas son complementarias a la región génica que se quiere anali-

zar, una de ellas coincide exactamente en el centro con un alelo de un polimorfismo y otra sonda que coincide exactamente con el otro alelo, de forma que cada sonda hibrida con la secuencia de ADN con el alelo correspondiente. En realidad, para comprobar que se cumple esta especificidad se utilizan varias decenas de sondas para cada alelo: utilizando sondas que no coinciden para ninguno de los dos alelos, analizando las dos cadenas de ADN (con sentido y sin sentido), y poniendo en otras posiciones flanqueantes bases no coincidentes como controles negativos. Después del proceso de hibridación, el chip se lava, se tiñe y se escanea para detectar la señal fluorescente en cada posición, y así determinar el genotipo de cada polimorfismo (Kozal et al., 1996).

2.4. Estudios de expresión génica

La presencia de polimorfismos en una secuencia de ADN y/o la exposición a algunos factores ambientales pueden alterar la cantidad expresada de determinados genes. Así, el nivel al cual convergen la genética y los factores ambientales es la expresión génica. De esta forma el perfil de expresión en cerebro podría ser más informativo acerca de la etiología de los comportamientos complejos que el estudio de los factores genéticos y ambientales por separado. Pero además, estas técnicas cuantitativas también pueden emplearse para detectar mutaciones en el ADN por duplicación o depleción de exones.

2.4.1. Análisis de la expresión genética mediante PCR cuantitativa

Métodos descritos anteriormente, como el Northern blot, pirosecuenciación o chips de ADN, pueden ser utilizados para cuantificar la cantidad de ácidos nucleicos presentes en una muestra. Sin embargo, el método más extendido y sensible es la técnica de la PCR cuantitativa a tiempo real, utilizando sondas TaqMan. Para ello se utiliza la misma tecnología explicada en el apartado 2.3.8, solo que en aquel caso se observaba la fluorescencia al final de los ciclos de PCR, y en este método es necesario ir observando el incremento de fluorescencia en cada ciclo.

En vez de sondas TaqMan se puede utilizar el reactivo SYBR green, el cual es un agente intercalante que se une de forma estequiométrica al DNA de doble cadena, siendo entonces fluorescente. Sin embargo este sistema puede ser más problemático, ya que el SYBR green se puede unir a productos de PCR no específicos (incluyendo artefactos presentes en las PCRs conocidos como dímeros de oligonucleotidos) que pueden interferir con la cuantificación especifica del fragmento de ADN que estemos analizando.

Como se explicó en el apartado 2.1.1 el número de moléculas de ADN en una PCR se incrementa teóricamente según la función Ni x 2^n. Así, la concentración relativa

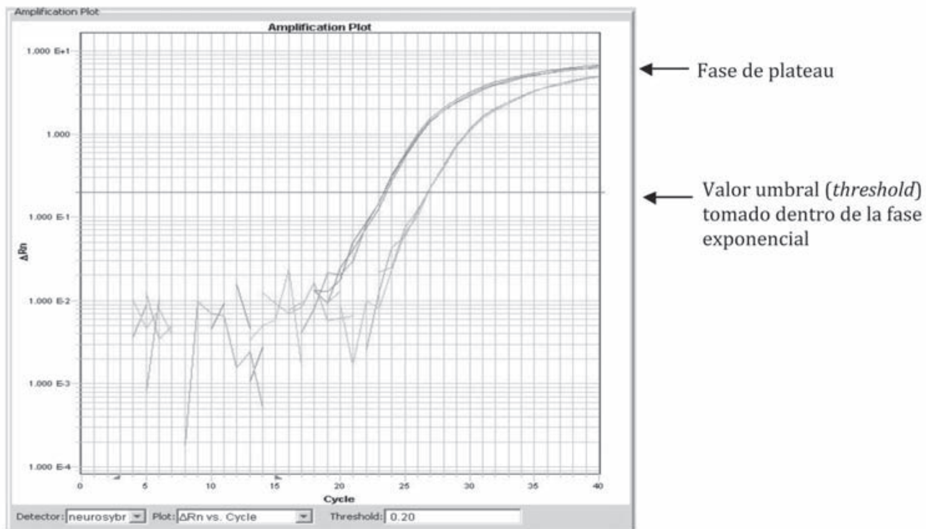


Figura 19. Gráfico de resultados de una PCR cuantitativa. Se representa el incremento de fluorescencia, en escala logarítmica en función de los ciclos de PCR. Se ha fijado un valor umbral o threshold arbitrario para efectuar las comparaciones, pero siempre dentro de la fase exponencial. Se analizan dos muestras por triplicado. Los triplicados de la misma muestra demuestran la precisión de la técnica, ya que se solapan sus valores de fluorescencia.

de ADN o ADNc durante la fase exponencial se puede representar en escala logarítmica en base 2, expresando la cantidad de fluorescencia respecto al número de ciclos. De esta forma el crecimiento exponencial se presenta en forma de una recta en una fase de la gráfica. Pasado un determinado ciclo, y debido al agotamiento de los reactivos, la fase exponencial se atenúa y entra en una fase de "plateau", estacionaria o de punto final (Figura 19). La cantidad total de fluorescencia en la fase de plateau depende más de la cantidad de oligonucleótidos original, que de la cantidad inicial de ADNc que queremos cuantificar. Es pues la fase exponencial la que utilizamos para analizar la expresión: es la parte de la gráfica en que realmente se cumple la fórmula Ni x 2^n. El ciclo al cual la fluorescencia de una muestra dada alcanza un determinado valor umbral arbitrario (*threshold*), pero dentro de la fase exponencial, se le llama Ct (C*ycle threshold*). Como la cantidad de ADNc se dobla cada ciclo durante la fase exponencial, se pueden calcular los niveles relativos de una muestra con respecto a la otra. Por ejemplo, dos muestras que tengan una diferencia de 4 en el Ct, significa que el que tiene el Ct **más bajo** tendría 2^4 = 16 veces más cantidad de ese fragmento de ADNc.

Sin embargo esto es teórico. En la práctica no basta para saber si ese determinado gen se expresa más en una muestra que en la otra, ya que pueden existir diferencias en la concentración de ADNc total que había inicialmente (Ni), ya sea por diferencias en la extracción de ácidos nucleicos o por diferencias intrínsecas de expresión general entre las muestras. Se han de normalizar los resultados utilizando un control interno, es decir ajustando en función de la cantidad de un gen control endógeno en cada muestra (*housekeeping gene*). Un control endógeno sería un gen necesario para el mantenimiento básico de la célula y que presuntamente no esta sujeto a grandes cambios en la regulación de la expresión, con lo cual mantendría sus niveles de ARN relativamente constantes. No siempre es fácil encontrar un gen control adecuado, por ello es aconsejable utilizar la media geométrica de varios genes control para realizar la normalización.

La diferencia entre el ciclo en que se alcanza el valor umbral del gen estudiado y el valor umbral del gen de control endógeno (o de la media geométrica de varios genes control) es: ΔCt=Ct(Gen estudiado) – Ct (Genes de control endógeno). También podemos normalizarlas respecto a una muestra, escogida arbitrariamente, que nos servirá de referencia (muestra calibradora). Así, se obtendrá la cantidad relativa del gen estudiado en todas las muestras respecto a la muestra patrón, utilizando la fórmula:

ΔΔCt (Muestra testada) = ΔCt(Muestra testada) - ΔCt(Muestra calibradora).

A partir de este valor se obtiene fácilmente la información de cuanto se expresa cada una de las muestras con relación a la muestra calibradora, utilizando la fórmula $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ (de Ni x 2^n). Pongamos un ejemplo: estamos estudiando la expresión del gen DRD2 en dos muestras diferentes, A y B, y utilizamos como control endógeno el gen GAPDH. Los valores de Ct en la muestra A son Ct=30 para GAPDH y Ct=32 para el gen DRD2 mientras que los valores de Ct en la muestra B son Ct=32 para GAPDH y Ct=35 para DRD2. ¿Cual de las dos muestras presenta más cantidad relativa del gen DRD2?. Aplicando la fórmula anterior compararemos la muestra B con respecto a la A (que hemos tomado como referencia, arbitrariamente): ΔΔCt (Muestra B) = ΔCt_B(35-32) – ΔCt_A(32-30)= ΔCt(3) - ΔCt(2)=1. Aplicando la fórmula obtendremos que en la muestra B hay menos cantidad relativa de transcritos de DRD2. La mitad concretamente: ($2^{-\Delta\Delta Ct}= 2^{-(1)}$=1/2). Utilizando estos valores normalizados ya se pueden comparar los controles con los casos utilizando los test estadísticos adecuados.

Es posible que la eficiencia de la reacción de amplificación en un ensayo o gen determinado no sea del 100%, sino menor, por lo que se puede ajustar en la fórmula $2^{\Delta Ct}$. Por ejemplo, en el caso de que la eficiencia de moléculas amplificadas de un gen en cada ciclo sea del 90%, entonces se calculará según: 0.9 x 2= $1.8^{\Delta Ct}$.

Para determinar esta eficiencia en cada ensayo existen diferentes métodos. Se pueden hacer diluciones seriadas de una muestra para determinar el Ct en cada una de ellas. A partir de estos valores de cada dilución se hace una recta de regresión, y la eficiencia se calcula mediante la fórmula: $\text{Eficiencia}=10^{-1/\text{pendiente de la recta}}$ (suponiendo en este caso que las sucesivas diluciones se realicen en factor diez).

También existen otros métodos basados en las cinéticas de reacción; en los cuales se analizan los valores de fluorescencia de cada muestra y en cada ciclo. Para ello se utiliza la regresión lineal en la fase exponencial para calcular directamente la eficiencia en cada muestra, utilizando la fórmula anterior, y sin necesidad de utilizar diluciones seriadas de una muestra artificial.

Afortunadamente, no hay que hacer estos cálculos a mano. Existen algunos programas que hacen todos estos cálculos de la eficiencia de forma sencilla como DART-PCR. Otros programas como Qbase o GeNex calculan las cantidades relativas de cada gen mediante el método ΔΔCt, pudiendo utilizar varios controles endógenos y ajustando la eficiencia para cada gen (programas accesibles en http://gene-quantification.com/, http://www.tataa.com/).

El método de cuantificación génica relativa es útil en muchos casos en los cuales lo que se pretende es definir si existen alteraciones de expresión entre dos o más grupos de muestras. Sin embargo, para algunas aplicaciones es conveniente llevar a cabo una cuantificación absoluta, es decir, determinar el número de copias del fragmento de ADNc que hay en una muestra determinada. Por ejemplo cuando se quiere determinar con exactitud la carga vírica de un paciente. En este caso tendremos que hacer ineludiblemente una recta patrón (regresión) con diluciones seriadas, a partir de una muestra de concentración conocida, y, a partir de la misma determinar el número de copias de la muestra que testamos (Pfaffl).

2.4.2. Análisis de expresión masiva (microarrays).

Igual que en el caso del análisis de asociación con SNPs, en determinadas ocasiones no se parte de una idea inicial acerca de que genes pueden estar involucrados en una rasgo fenotípico en concreto, y es necesario analizar todos los genes de un tejido u organismo. Para ello es necesario contar con la tecnología adecuada para realizarlo a tiempo y coste razonables. Los chips de ADN se pueden usar para detectar ARN en análisis de expresión en los cuales pueden ser analizados miles de transcritos simultáneamente. Básicamente están basados en la presencia de oligonucleótidos, ADNc o fragmentos de PCR complementarios al RNAm (o ADNc) de la muestra, que hibridan con estos de forma específica para cada gen en lugares determinados del chip.

En este tipo de chip de ARN, se hibrida el RNAm (o ADNc) de dos muestras diferentes (por ejemplo, la misma cantidad de ADNc de un control y un enfermo, o bien

"pools" o mezclas de los controles y enfermos) que son marcados, cada uno de ellos con un fluoróforo diferente. La mezcla de ambos es hibridada con los oligonucleótidos del mismo chip de ADN. Así, obtendremos una cuantificación relativa del ARN mensajero original de cada gen basada en la diferencia de señal de los dos fluoróforos entre casos y controles. Finalmente se realizan los cálculos estadísticos pertinentes para detectar diferencias significativas a partir de dichos niveles de fluorescencia y ajustando para múltiples comparaciones (Bustin et al., 2002). Los genes en los que observemos un incremento o decremento significativo de la expresión, comparados con los controles, se deberán recomprobar posteriormente utilizando la PCR cuantitativa.

2.5. Métodos de estudio de modificaciones epigenéticas. Metilación del ADN

En ocasiones algunas características heredadas no se originan en cambios en la secuencia del ADN. Es lo que se conoce como epigenética, y es debido usualmente a la metilación diferencial de algunas citosinas adyacentes a una guanina (CpG). Las zonas promotoras de los genes suelen tener porcentajes altos de secuencias CpG no metilados. Sin embargo, en ocasiones se produce una metilación de estas zonas originando que se silencie la expresión de esos genes, y dando en algunos casos procesos patológicos (Schumacher et al., 2006). Estas alteraciones pueden estudiarse mediante diversos métodos. Explicaremos las técnicas más comunes:

2.5.1. Digestión con enzimas de restricción sensibles a metilación

Algunas enzimas de restricción no solamente cortan el ADN genómico con una determinada secuencia, sino que precisan que existan algunas citosinas metiladas en determinadas posiciones. Posteriormente, el patrón de metilación diferencial del fragmento de ADN de interés se analiza mediante Southern. De esta forma se pueden detectar también patrones de metilación parciales.

2.5.2. Conversión del ADN mediante bisulfito

El tratamiento de ADN con bisulfito de sodio puede convertir las citosinas no metiladas en uracilos. Los uracilos son un tipo de bases nitrogenadas que sustituyen a las timinas del ADN en el ARN, y complementan con las adeninas. Sin embargo, las citosinas metiladas son inmunes a la conversión en uracilos por bisulfitos. Así, esta técnica permite la determinación del patrón de metilación comparando muestras tratadas con no tratadas. Para ello, las muestras se someten al proceso exposición al

bisulfito y después se amplifican mediante PCR, como paso previo a la secuenciación. Esto se puede realizar en muestras casos y controles para su comparación entre ellas (Clark et al., 2006).

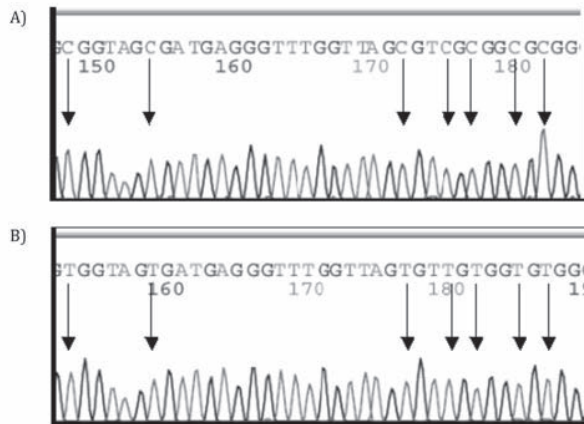


Figura 20. A) Secuencia de una muestra de ADN genómico metilado después tratarlo con bisulfito. La metilación de las citosinas las protege de su conversión en uracilos. B) Secuencia de ADN genómico no metilado después de tratarlo con bisulfito. Las citosinas se han convertido en uracilos y serán determinados como timinas en el protocolo de secuenciación (Figura de Applied-Biosystems).

3. Métodos de estudio en modelos animales

3.1. Modelos animales utilizados en psicogenética

La Genética necesita de modelos animales para el estudio de los rasgos y procesos que serían imposibles en seres humanos, no sólo por motivos éticos sino también debido a limitaciones temporales.

Estos modelos animales permiten, entre otros, aislar fenotipos, cruzar sujetos consanguíneos, incluir o excluir genes del genoma de los sujetos experimentales, clonar sujetos, sobreexpresar productos biológicos, etc.

En Psicogenética, la principal utilidad de estos modelos animales son: 1) el estudio de rasgos en base a comparar diferentes cepas de una misma especie; 2) el estudio de rasgos a través de mutaciones espontáneas; 3) estudio mediante la potenciación de rasgos fenotípicos sin manipulación genética; y 4) el estudio de rasgos utilizando técnicas de manipulación genética.

El genoma de los animales utilizados en los tres primeros tipos de estudios pueden analizarse (careotipado, PCR, QTL, chips de ADN,...) con el objetivo de estudiar los patrones de expresión génica y encontrar genes potencialmente implicados en la expresión de un rasgo (genes candidatos). Sobre la base de los resultados obtenidos de estos tres tipos de modelos animales se obtiene información valiosa que puede ser útil a la hora de decidir qué genes deberían manipularse genéticamente para estudiar con más profundidad un rasgo determinado (el cuarto tipo de estudio).

Los estudios genéticos utilizan diversos organismos para sus estudios, entre ellos bacterias, levaduras, moscas, gusanos, peces y diversos tipos de mamíferos (roedores, conejos, ovejas,…). En el caso de la Psicogenética las especies más utilizadas son los roedores, tanto ratas como ratones.

Ventajas del uso de roedores en Psicogenética	Desventajas del uso de roedores en Psicogenética
• son fáciles de manipular • salvo excepciones, no requieren cuidados especializados • son especies muy fértiles y prolíficas (producen muchos óvulos, embriones muy resistentes, camadas de entre 7-12 crías) • corto período de gestación (19-21 días), rápido destete y rápido celo después del parto • amplio conocimiento de embriología de estas especies • poseen un genoma muy similar a los humanos (aproximadamente un 80% de genes en común) • queda demostrada su capacidad de aprendizaje, memoria, etc. en el caso que se quieran realizar pruebas conductuales con ellos	• el 20% de genes no compartidos pueden influir en los resultados y hacer que no sean completamente extrapolables a los humanos • generación de animales artificiales, que no existen en la naturaleza • aparición de efectos compensatorios no controlados debido a la manipulación de genes

3.1.1 Estudios de las diferencias entre cepas de una misma especie

Siempre que se escoja trabajar con roedores, hay que tener en cuenta que existen diferentes cepas (razas) de ratas/ratones, cada una con sus propias características conductuales, lo cual puede influir en los resultados obtenidos.

La comparación conductual de la expresión de un rasgo (p. ej.: agresividad) entre cepas nos permite saber si existe carga genética en dicho rasgo: si al comparar la expre-

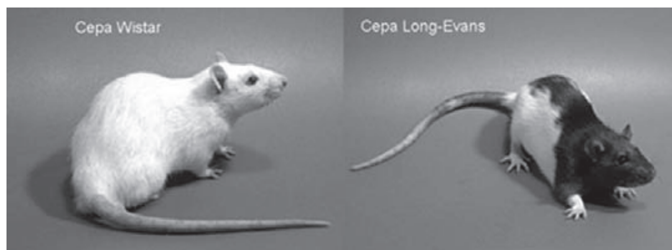


Figura 21. La cepa de ratas Wistar es la más dócil, mientras que la cepa Long-Evans es la más agresiva.

sión de un rasgo en dos o más cepas de una misma especie criadas en el mismo ambiente observamos diferencias entre las cepas, podemos afirmar que las diferencias se deben a componentes genéticos. Además, comparando los genotipos de estas cepas podemos encontrar variaciones alélicas que expliquen las diferencias fenotípicas observadas.

3.1.2. Estudios a través de mutaciones genéticas espontáneas

La aparición de animales que presentan mutaciones de forma espontánea en su genoma puede ayudar en el estudio de los rasgos o procesos psicobiológicos.

Conociendo el fenotipo normal de los sujetos de una especie podemos detectar aquellos que son portadores de mutaciones. Puede tratarse de alteraciones genéticas que se manifiesten físicamente (ej.: albinismo), alterando los mecanismos fisiológicos (ej.: alteraciones en la síntesis de proteínas u hormonas) o traducirse en cambios conductuales (ej.: mayor ansiedad).

Una vez detectada fenotípicamente la mutación, mediante técnicas moleculares pueden detectarse las regiones del genoma mutados e identificar con precisión los genes implicados en el rasgo/proceso que fenotípicamente aparece alterado.

Así, los resultados obtenidos del análisis de animales que presentan mutaciones espontáneas pueden orientarnos en el estudio genético de la conducta, presentando genes candidatos a la regulación de un fenotipo.

3.1.3. Modelos clásicos en Psicogenética: abordaje desde el fenotipo

La investigación en Psicogenética empezó utilizando modelos animales que no implicaban ningún tipo de manipulación genética y que se basan en apareamientos programados. De esta manera se conseguían aislar fenotipos concretos y con ello a los genes asociados a esos fenotipos , por eso se dice que este tipo de abordaje es desde el fenotipo al gen.

Existen dos estrategias metodológicas: : la cría selectiva y las cepas consanguíneas.

3.1.3.1. Cría selectiva o Selección artificial

Mediante este procedimiento se persigue obtener líneas de animales extremos para una característica fenotípica. En el caso de la Psicogenética, lo más interesante es criar dos líneas opuestas para un rasgo para poder comparar sus genotipos.

Para ello se parte de una población heterogénea, de manera que estén representados todos los genes, la cual se evalúa para el rasgo que quiere estudiar, por ejemplo: la inteligencia. En este caso, y tratándose de roedores, se podrían utilizar un laberinto de Tolman.

El laberinto de Tolman es un laberinto elevado en el que el roedor es situado en un compartimiento de salida y debe encontrar la meta, en la que obtendrá un reforzador (normalmente comida). El recorrido es el siempre el mismo, de manera que los animales deben aprenderselo y evitar entrar en los brazos del laberinto que no conducen a la meta.

A partir de las puntuaciones obtenidas se escogen aquellos sujetos que tienen **puntuaciones más extremas** para ese rasgo y se agrupan en función de los resulta-

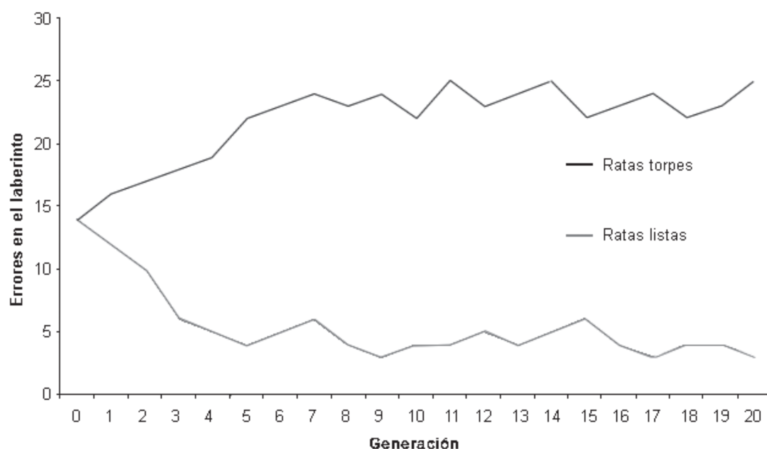


Figura 22. La gráfica representa el número de errores cometidos en el laberinto de Tolman (entradas en brazos que no conducen a la meta). La generación 0 es la población de la que se parte. De esta primera generación se escogen los animales con menos errores (grupo de ratas listas) y el grupo de ratas con más errores (ratas torpes), y se aparean los animales de cada grupo entre si. Este procedimiento se repetirá durante diversas generaciones, de forma que en la 20ª generación tenemos dos líneas de ratas con puntuaciones totalmente opuestas en la ejecución del laberinto.

Ventajas de la cría selectiva	Desventajas de la cría selectiva
• la selección hace que los alelos participantes en un rasgo se acumulen en una cepa y desciendan en la otra • evidencia el grado de determinación genética de un rasgo (cuánto más aumenta el valor del rasgo seleccionado, más alto es) • los animales obtenidos pueden ser valiosos para posteriores investigaciones	• hay que controlar las variaciones ambientales durante el tiempo que se realiza la selección (nuevas técnicas conductuales, nuevo personal,…), por lo que hay que utilizar con una línea de control (apareamientos sin selección)

Consideraciones de la cría selectiva
• no aparear hermanos entre ellos ya que la endogamia disminuye la fertilidad y la supervivencia • llegada al techo de la selección (p.e.: hacer una cría basada en la agresividad, llegando a un nivel extremo de agresión que impida el apareamiento) • si existiera dominancia completa, podrían haber problemas en la selección (pe: en el caso de los genes A y B, el objetivo es llegar a los genotipos AABB y aabb, pero al guiarnos por el fenotipo podemos escoger sujetos AABb, AaBb o AaBB, con lo cual la respuesta a la selección es menor) • pueden haber diferencias en función de la prueba conductual escogida para realizar la elección (p.e.:no tiene porque ser la misma ansiedad medida con el campo abierto que con la evitación activa)

dos en dos grupos opuestos (grupo de animales más listos y grupo de animales más torpes). Una vez hechos los grupos opuestos, se aparean los animales de cada grupo entre ellos. Con las crías nacidas se repite el mismo procedimiento durante generaciones sucesivas (unas 20), evitando apareamientos consanguíneos.

Si el rasgo estudiado depende de factores genéticos, después de varias generaciones conseguimos fenotipos opuestos en las cepas seleccionadas: una línea de animales extremadamente listos contra una línea de animales extremadamente torpes.

Pese a que se evitan los cruces consanguíneos, los sujetos que pertenecen a la misma línea comparten una homozigosis aproximada del 60% de sus alelos.

Así pues, la cría selectiva es una metodología basada en el fenotipo: se selecciona a los animales con puntaciones extremas para un rasgo para crear dos líneas opuestas para ese fenotipo.

3.1.3.2. Cepas consanguíneas

Este tipo de cría selectiva pretende obtener sujetos homocigóticos para todos los *loci* en base a cruzar hermanos entre sí y así, después de sucesivas generaciones, obtener **sujetos idénticos** tanto genotípicamente como fenotípicamente.

A las cepas consanguíneas también son denominadas cepas *inbred* (endogámico en inglés), que es un término que se contrapone al de *outbred*, que indica que los apareamientos se realizan evitando cualquier parentesco genético.

Se parte de una población general y se inician los apareamientos entre hermanos, las crías de estos hermanos se aparean entre ellos, y así sucesivamente, durante aproximadamente unas 20 generaciones.

Ventajas de las cepas *inbred*	**Desventajas de las cepas *inbred***
• reducción de la variabilidad interindividual ya que se trata de sujetos genéticamente idénticos, lo que permite comparar con mayor fiabilidad los resultados de diferentes experimentos (tanto los realizados en diferentes momentos, como en diferentes laboratorios) • es más fácil detectar las mutaciones • poca variabilidad genética a lo largo del tiempo	• no son animales que existan en la naturaleza, así que no representan genotipos naturales • la consanguinidad reduce la fertilidad • pueden fijarse genes letales en homocigosis
Consideraciones de las cepas *inbred*	
• son animales más delicados y más sensibles al estrés y a enfermedades • cada cepa *inbred* es genéticamente única	

Las diferencias individuales dentro de una cepa se deben a factores ambientales. En cambio, cuando se comparan dos cepas *inbred* que viven bajo el mismo ambiente, las diferencias entre éstas ponen de manifiesto influencias genéticas para la conducta estudiada.

3.1.3.3. Recombinación de cepas consanguíneas

Se basa en cruzar animales de dos cepas consanguíneas, preferiblemente con fenotipos opuestos,seguido de unos veinte cruces consanguíneos entre hermanos y hermanas, de forma que los cromosomas se recombinan varias veces, dando lugar a un

único patrón de recombinantes de los cromosomas de cada cepa. A partir de la utilización de esta técnica se pueden hacer mapas genéticos de la localización de distintos genes utilizando enzimas de restricción y polimorfismos genéticos.

3.1.4. Modelos con animales manipulados genéticamente: abordaje desde el genotipo

Las recientes técnicas de manipulación genética han permitido alterar a voluntad el genotipo de los individuos, tanto excluyendo genes, como haciendo que los genes se expresen en momentos determinados, como introduciendo genes de una especie en otras. El objetivo de estas manipulaciones es observar cómo afecta la manipulación de un gen concreto al fenotipo de los sujetos, por eso se trata de un abordaje desde el genotipo. Los animales que suelen utilizarse para este tipo de manipulaciones son los ratones (modelos murinos), ya que el genoma de esta especie está ampliamente caracterizado.

Las principales técnicas de manipulación genética utilizadas por la Psicogenética son la eliminación de genes (*knock-out*) y la introducción de genes de una especie en otra (transgénicos).

3.1.4.1. Animales knock-out

Esta técnica permite inactivar/silenciar la expresión de un gen (gen diana), así se puede observar el efecto de la falta de ese gen en el fenotipo. Experimentalmente se fundamenta en el principio de la **recombinación homóloga** y en la utilización de **células madre embrionarias**.

Una vez escogido el gen que se quiere modificar (gen diana), mediante técnicas de ingeniería genética se genera una modificación en alguna de las secuencias del gen objeto de estudio que permita inactivarlo, normalmente se escoge la secuencia correspondiente al exón de inicio del gen. Además de la secuencia que inactivará el gen diana, se añaden dos genes más, uno de selección positiva y otro de selección negativa. El gen de selección positiva es un gen resistente a los antibióticos (normalmente el gen Neo, resistente a la neomicina), que se inserta dentro de la zona de recombinación; y el de selección negativa, que suele ser el gen timidina quinasa del virus del herpres (HSV-tk), se sitúa en el extremo de la secuencia, fuera de la zona de recombinación homóloga. Toda esta secuencia manipulada se introduce en un vector, normalmente un retrovirus.

Una vez que el vector está preparado, se realiza una extracción de células madre embrionarias (*embrionic stem cells*), obtenidas de blastocitos de roedores gestantes y mantenidas en cultivo. A estas células se las somete a un choque eléctrico que abrirá un poro en la membrana celular (electroporación) por el que penetrará el vector.

La secuencia mutada que ha sido introducida por el vector se incorpora a la cadena de ADN de las células embrionarias mediante el proceso de recombinación homóloga, produciéndose el reemplazo del gen modificado.

Hay que tener en cuenta que no todas las recombinaciones serán exitosas, por lo que debe comprobarse cuáles de las células son las que han incorporado la secuencia del vector. Para ello se aplica el antibiótico para el que se ha introducido la resistencia (neomicina) al cultivo de células embrionarias, de manera que morirán aquellas que no posean el gen resistente (selección positiva), y un agente antivírico (ganciclovir) que eliminará las células hayan incorporado la secuencia vírica (selección negativa). Las células en cultivo que sobrevivirán a los procesos de selección serán aquellas que hayan incorporado en gen mutado y se llaman **recombinantes**. En este paso pueden utilizarse técnicas de biología molecular para comprobar que realmente la secuencia que hemos introducido se ha incorporado en las cèlulas que han sobrevivido (Southern, PCR).

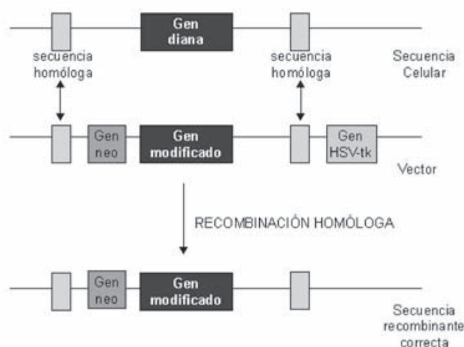


Figura 23. Las células en las que se haya producido la recombinación con éxito poseerán el gen diana modificado y el gen de la resistencia al antibiótico (selección positiva), y habrán perdido la secuencia del gen de la HSV-tk (selección negativa)

En una segunda fase, se microinyectan las células embrionarias recombinantes en embriones de ratón de un color diferente al de la hembra de la que se extrajeron las células embrionarias (p.e.: si la hembra donante de las células embrionarias es marrón, los embriones pueden proceder de una hembra negra). Estos embriones se implantan en hembras pseudopreñadas de un color diferente a las anteriores (pe: blanca).

Las crías que nazcan estarán formadas por los dos tipos de células (células embrionarias manipuladas y células embrionarias sin manipular) y se llaman **quimeras**, es fácil identificarlas por su pelaje (en este caso, mitad marrón, mitad negro). De todas formas debe confirmarse el genotipo mediante técnicas de biología molecular, analizando una muestra de células obtenidas de la cola.

El último paso consiste en establecer una línea de *knock-out*. Para ello, se iniciará un primer apareamiento entre las quimeras y ratones de la cepa de la cual se han

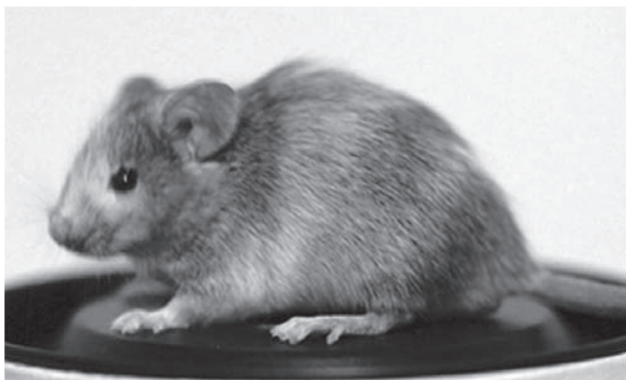


Figura 24. Ratón quimera.

obtenido los blastocitos (en nuestro ejemplo, de color negro). Las crías nacidas de este cruce que sean de color marrón serán las que porten el gen modificado (hay que tener en cuenta que en esta primera generación sólo un 50% de las crías de las quimeras serán recombinantes). Estos animales se aparearán entre sí para llegar a generar una cepa de animales en que toda la descendencia posea el gen diana inactivado.

Así pues, en los animales *knock-out* se introduce una manipulación genética que inactiva la expresión de un gen, así nos permite estudiar el efecto de su eliminación sobre el fenotipo.

Ventajas de los *knock out*	**Desventajas de los *knock out***
• permite estudiar la aportación de un gen al fenotipo • creación de una línea de animales genéticamente similares con el gen silenciado	• es un proceso largo, sólo la segunda parte del proceso puede durar unos 5-8 meses • es un proceso costoso económicamente • son animales delicados, que suelen ser menos fértiles
Consideraciones de los *knock out*	
• debido a que se produce la inactivación de forma prenatal pueden producirse efectos compensatorios de otros genes • puede que la inactivación del gen sea letal y que los embriones no sean viables o mueran a las pocas horas/días después del nacimiento • el gen inactivado afectará a todos los tipos celulares del organismo	

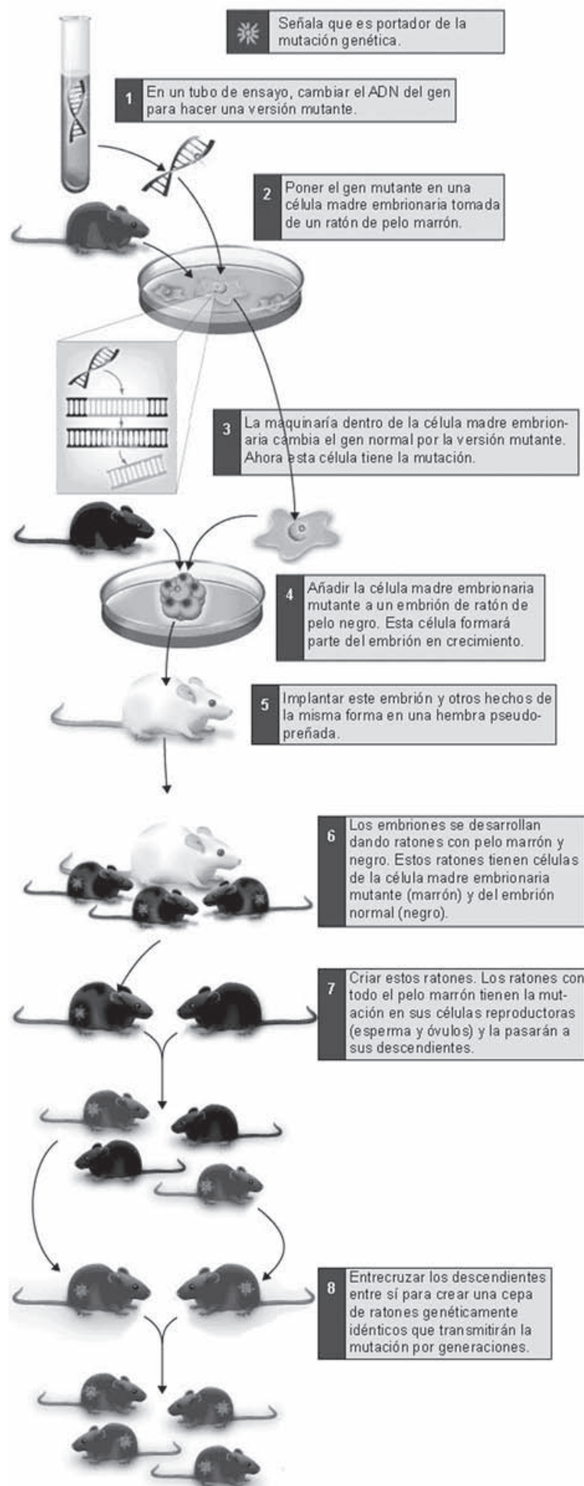


Figura 25. Esquema de las diferentes fases de la creación de un *knock-out*

3.1.4.2. Animales transgénicos

La creación de organismos transgénicos consiste en introducir un gen de una especie (p.e.: humana) en el genoma de otra especie (p.e.: ratones). De esta forma se puede aislar y caracterizar la expresión de ese gen, lo que facilita el estudio de su participación en la expresión de rasgos y enfermedades, así como sus mecanismos de actuación. Además, pueden utilizarse estos animales para probar nuevos agentes terapéuticos.

En este caso la inserción del gen no está dirigida como en los *knock-out* si no que se produce de forma aleatoria.

En una primera fase se aísla la secuencia de ADN que contiene el gen objeto de estudio, llamado **transgen**. Mediante técnicas de manipulación genética se añade a esta secuencia un promotor propio de la especie a la que vamos a inyectar el transgen para garantizar la expresión génica. Aunque esta secuencia de ADN modificada puede introducirse en el genoma del receptor a través de la infección de células madre embrionarias (igual que en los *knock-out*), la técnica más utilizada y eficaz es inyectar la secuencia directamente en óvulos fecundados, concretamente en el pronúcleo masculino.

Los embriones/óvulos inyectados serán implantados en hembras pseudopreñadas, en las que se desarrollarán. Una vez nacidas las crías hay que comprobar cuáles han incluido la secuencia de ADN en el genoma. Para ello se genotiparán las crías analizando una muestra de células extraídas de la cola.



Figura 26. Esquema de la creación de un animal transgénico a partir la inyección del transgen en óvulos fecundados.

Con aquellos individuos que hayan incorporado el transgen se iniciará una serie de apareamientos programados siguiendo el procedimiento de cría *inbred* con el objetivo de crear una línea de animales que presente el transgen (se requieren al menos 10 generaciones).

Ventajas de los transgénicos	Desventajas de los transgénicos
• permite aislar un gen concreto y estudiar sus mecanismos • las alteraciones dependerán del gen que hemos introducido • creación de una línea de animales genéticamente idénticos que expresan el transgen	• es un proceso largo • es un proceso costoso económicamente • son animales delicados • debido a los apareamientos consanguíneos se reduce la fertilidad
Consideraciones de la cría selectiva	
• la introducción de un gen ajeno puede producir alteraciones en el desarrollo de estos animales (p.e.: los ratones transgénicos para hormona del crecimiento humana son más grandes que los ratones no-transgénicos debido que se produce un efecto aditivo entre la hormona del crecimiento murina y la humana).	

Así los animales transgénicos se introduce un gen de otra especie para poder estudiar de forma controlada su expresión y poder caracterizar sus mecanismos y probar nuevos agentes terapéuticos en ellos.

3.1.4.3. Otros procedimientos de manipulación genética en animales

A continuación se comentarán otras técnicas de manipulación genética que permiten solventar algunos de los problemas que aparecen en los knock-out.

3.1.4.3.1. Animales knock-out inducidos

Para solventar el problema de silenciar genes vitales para el desarrollo se ha desarrollado la técnica de los *knock-out* inducidos. Esta técnica permite silenciar el gen después de la etapa el desarrollo, cuando la inactivación del gen no es letal.

Se basa en la misma metodología que los knock-out pero añadiendo un gen promotor en la secuencia manipulada que se activa por una sustancia (factor de trascripción) que no se encuentra en el organismo. Cuando el periodo crítico del desarrollo ha pasado y el investigador lo considere oportuno administrará el factor de transcrip-

ción a los animales (inyectándolo o añadiéndolo al agua/comida) de manera que se unirá al promotor iniciando la inactivación del gen diana.

Así, los *knock-outs* inducidos permiten al experimentador decidir el momento en que se inactivará el gen diana.

3.1.4.3.2. Animales *knock-out* dirigidos

Para evitar que la desactivación del gen diana afecte a todos los tipos celulares del organismo se han desarrollado los *knock-out* dirigidos, en lo que escogemos de forma específica en qué tipo de células del organismo no se va a expresar el gen (por ejemplo, que no se exprese en neuronas dopaminérgicas).

Como antes, se basa en la metodología de los *knock-out*, pero en este caso el vector que se introduzca portará la secuencia con el gen diana manipulado asociada a un gen característico del tipo celular que se inactivará (en el ejemplo de las neuronas dopaminérgicas, a algún gen asociado a los enzimas de síntesis del neurotransmisor).

Así se puede estudiar el efecto de silenciar un gen sólo en un tipo celular concreto y no de forma generalizada, como en los *knock-out* tradicionales.

3.1.4.3.3. Animales *knock-in*

La técnica *knock-in* consiste en insertar un gen objeto de estudio en un *locus* concreto del genoma de forma que sustituya a uno de los genes del organismo receptor. Así no se trata de inactivar un gen como en los *knock-out*, si no de sustituir un gen por otro.

Se basa en la misma metodología que los *knock-out* convencionales pero cambia la composición de la secuencia introducida en el vector, de forma que además del gen que queremos silenciar y los genes de selección positiva/negativa, añadimos una secuencia con el gen que sustituirá al gen silenciado.

Así, los *knock-in* permiten introducir un gen en un organismo que sustituirá a un gen del organismo receptor.

3.1.4.3.4. Animales *knock-down*

La técnica del *knock-down* consiste en reducir la expresión de un gen, sin llegar a inactivarlo completamente. Para ello se introduce un agente que impedirá los procesos de transcripción o traducción génica (actuando sobre el ADN o ARNm según corresponda). La reducción de la expresión génica puede ser permanente, pero también puede ser reversible, lo cual no implicaría modificaciones en el ADN cromosómico (*knock-down* transitorios).

3.2. Utilidades de los modelos animales en psicogenética

Como ya se comentó al inicio de este apartado, el uso de animales aporta grandes ventajas a los estudios psicogenéticos, siendo los roedores las especies más utilizadas con estos fines. De entre todas las razones que se comentaban hay que destacar dos factores que hacen que sea una ventaja trabajar con ellos: el amplio conocimiento tanto del genotipo como del fenotipo de estas especies (especialmente de los ratones), y la gran variedad de publicaciones científicas que respaldan su utilización para el estudio de procesos psicológicos (memoria, aprendizaje, ...).

En este apartado se mostrarán algunos ejemplos prácticos del uso de modelos animales en Psicogenética, así como consideraciones que deben tenerse en cuenta a la hora de utilizar estos animales.

3.2.1. Aportaciones a los estudios de Psicogenética de las cepas outbred

Recordemos que el sistema de cría *outbred* se basa en cruzar individuos sin ningún tipo de parentesco, ni bajo ningún criterio basado en rasgos fenotípicos. De esta forma se obtiene una población heterogénea en la que todos los alelos estarían representados.

Las cepas *outbred* nos permiten dos abordajes: por una parte estudiar la distribución de un rasgo en una población heterogénea, y por la otra comparar un rasgo en razas criadas en un mismo ambiente, si aparecieran variaciones podría descartarse las variables ambientales en la expresión de ese rasgo.

Las principales cepas de ratas *outbred* son las Wistar, Long-Evans, Sprague-Dawley, OFA, Zurich y Lister-Hooded. Las principales cepas de ratones *outbred* son los NMRI, Swiss-Webster, CD-1 y OF.

3.2.1.1. Estudio de la distribución de un rasgo en poblaciones heterogéneas

En 2003, de Boer y colaboradores, estudiaron distribución de la respuesta agresiva en una población *outbred* de la cepa de ratas Groening (criadas en su propio laboratorio). El paradigma que utilizaron fue el del intruso en la colonia y recogieron diferentes parámetros relacionados con la expresión de la agresividad (conductas ofensivas, exploración social y no social, inactividad, conductas de limpieza y latencia en el ataque). En base a estos parámetros clasificaran los niveles de agresividad como bajos, medios o altos.

Los investigadores observaron que las ratas Groening presentaban una distribución heterogénea de las conductas agresivas, con sujetos en cada uno de los niveles definidos de agresividad.

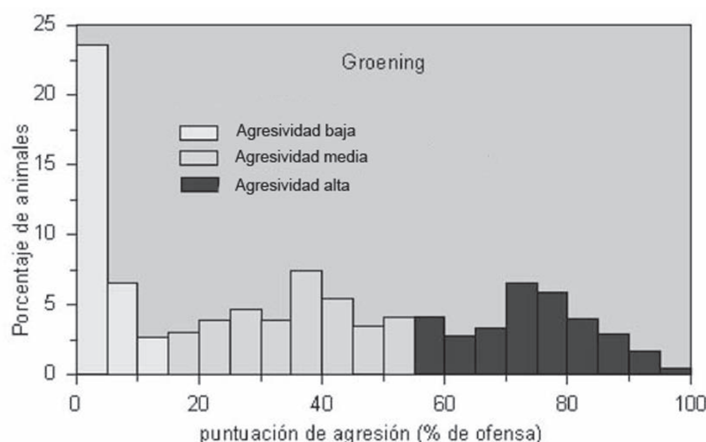


Figura 27. En el eje de las X se encuentran los diferentes valores de agresividad y en el eje de las Y el porcentaje de animales que presentan cada puntuación. Las columnas de color gris claro pertenecen a la categoría de agresividad baja, las columnas gris oscuro a agresividad moderada y las columnas negras a agresividad alta (modificada de de Boer et al. 2003).

Así mismo, estos autores estudiaron también la respuesta agresiva de las ratas de la cepa Wistar bajo el mismo paradigma y observaron que en esta cepa la distribución no era heterogénea ya que mostraban índices de agresividad muy bajos (en 70% de los animales estaba en el nivel bajo de agresividad).

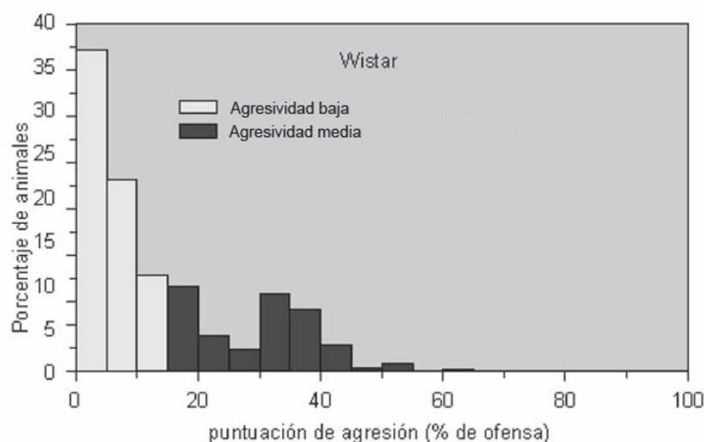


Figura 28. En el eje de las X se encuentran los diferentes valores de agresividad y en el eje de las Y el porcentaje de animales que presentan cada puntuación. Las columnas de color gris claro pertenecen a la categoría de agresividad baja y las columnas negras a agresividad moderada (modificada de de Boer *et al*. 2003.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que existen diferencias fenotípicas entre las cepas de una misma especie, que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la raza de animales que mejor pueda representar toda la variabilidad el rasgo que queremos estudiar. Estas diferencias fenotípicas en una misma especie, provienen de variaciones alélicas que se acumulan en cada cepa y es típico de comunidades reproductivamente aisladas. En la especie humana también se dan estas variaciones entre razas, por ejemplo los orientales tienen una alteración en una de las isoformas del enzima aldehído deshidrogenasa (concretamente la ALDH2*2), encargado de metabolizar el alcohol, que se traduce en una ineficacia en la eliminación de esta sustancia e intensas intoxicaciones etílicas.

3.2.1.2. Estudio del efecto del ambiente compartido y del genoma entre cepas de una misma especie

Retomando el hilo que lo dicho en el apartado anterior y partiendo del supuesto de que cada cepa de una misma especie posee características genéticas propias, si en un estudio en el que se compara la expresión de un rasgo entre diferentes cepas que comparten ambiente, se observan diferencias, éstas se deberán a la variabilidad genética entre cepas.

Varty y Higgins, en 1994, evaluaron la ejecución de la inhibición pre-pulso en tres cepas de ratas diferentes: Sprague-Dawley, Lister-Hooded y Wistar. Este paradigma es útil para medir la respuesta de sobresalto, que en pacientes esquizofrénicos se encuentra alterada, y que si se modela en animales permite probar la eficacia de fármacos antipsicóticos.

Sus resultados demostraron que ratas de diferentes cepas criadas en un mismo ambiente presentaban diferencias en la realización de esta prueba: las ratas Wistar eran menos sensibles a las señales pre-pulso. Lo cual hace pensar que este rasgo asociado a la esquizofrenia depende de factores genéticos.

Así, si las cepas de una misma especie, criadas en el mismo ambiente, presentan diferencias en la expresión de un rasgo, esto indica que este rasgo depende fundamentalmente de factores genéticos.

3.2.2. Aportaciones a la Psicogenética de las mutaciones genéticas espontáneas

Como ya se dijo anteriormente, la aparición de mutaciones genéticas espontáneas nos permite detectar los genes implicados en el rasgo afectado. Es necesario conocer el fenotipo normal de una especie para poder identificar las mutaciones cuando aparezcan (el fenotipo tanto físico, como conductual y fisiológico).

Los ejemplos más paradigmáticos son los estudios a través de mutaciones espontáneas de dos enfermedades, la obesidad y la narcolepsia.

Estudio de la obesidad a través de mutaciones genéticas

En los años 50 el estudio de la obesidad se vio impulsado con la aparición de una camada de ratones que de forma natural eran obesos.

Se estudió a estos animales y se observó que presentaban la ausencia de una hormona llamada leptina. Genéticamente se comprobó que estos ratones presentaban una mutación en una porción del cromosoma 4, en un *loci* que denominaron ob. Los ratones obesos presentaban en homocigosis la mutación del gen ob (ob/ob), así que se relacionó a esta porción del ADN con la síntesis de leptina. En 1994, Zhang et al. demostraron mediante técnicas de clonación que efectivamente el gen ob participa en la síntesis de leptina, y también que la porción del cromosoma humano 7q31.3 es el equivalente al gen ob en ratones.

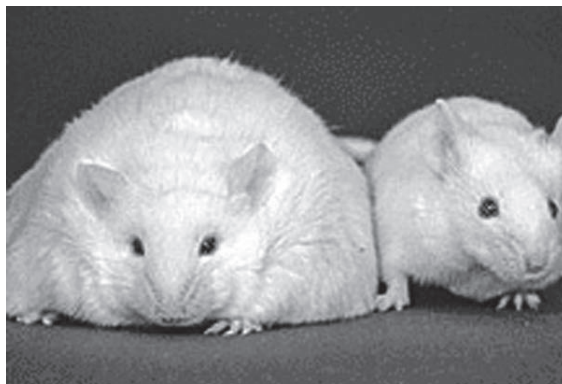


Figura 29. El ratón de la izquierda es obeso y presenta homocigosis para el gen ob.

Estudio de la narcolepsia a través de mutaciones genéticas

En los años 60 aparecieron algunas camadas de perros de las razas Doberman y Labrador que mostraban algunos síntomas de los que presentan los pacientes narcolépticos, más concretamente sufrían ataques de cataplejía (pérdida súbita del tono muscular sin pérdida de conciencia).

Los estudios genéticos mostraron que estos perros tenían una mutación en el cromosoma 12, concretamente en la porción que codifica los receptores tipo 2 para las hipocretinas, unas hormonas exclusivas del hipotálamo que regulan los niveles de vigilia. Recientemente se ha demostrado que esa porción del genoma de los perros corresponde a la porción 6p12-q13 del genoma humano (Li et al., 2001).

3.2.3. Aportaciones a la Psicogenética de los modelos clásicos

Recordemos que las técnicas de estudio basadas en el fenotipo constituyen los modelos clásicos en psicogenética y son aquellos métodos que sin manipulación genética permiten aislar fenotipos. Los modelos clásicos permiten el estudio comparativo de animales claramente opuestos para un rasgo, una valiosa herramienta para detectar las variaciones alélicas que participan en los rasgos.

3.2.3.1. Estudio comparativo de rasgos a partir de fenotipos opuestos mediante líneas seleccionadas

La cría selectiva ha permitido el aislamiento de fenotipos concretos. Como ya se ha comentado, consiste en seleccionar los sujetos que obtienen puntuaciones extremas para un rasgo y aparearlos entre sí durante sucesivas generaciones. Normalmente se crían dos líneas paralelas, cada una para un extremo del rasgo, de manera que podamos compararlas. Si el rasgo depende fundamentalmente de los genes, conseguiremos líneas de animales con fenotipos opuestos para ese rasgo. En principio podríamos intentar establecer líneas para cualquier rasgo que evaluáramos (lo que no es lo mismo que conseguir líneas diferenciadas).

Muchas veces sucede que existen varias líneas de animales seleccionados para un mismo rasgo, pero hay que tener en cuenta el hecho de que la selección se realice en base a un mismo rasgo no implica que estas líneas tengan que ser iguales genéticamente. Estas líneas pueden diferir debido a:

– la cepa de roedor de la cual se originen (Wistar, OFA,…)
– el tipo de prueba que se utilice para realizar la selección, ya que cada prueba tiene sus propias características y mide el rasgo de forma diferencial
– aún utilizando la misma prueba pueden utilizarse diferentes parámetros para valorarla

Así, mediante la comparación de los genotipos de opuestos obtenidos mediante cría selectiva es posible identificar genes candidatos a participar en la regulación de un rasgo. Algunos de los rasgos que más se han seleccionado han sido la ansiedad y la adicción, que servirán para ejemplificar los puntos que acabamos de comentar.

Estudio de la ansiedad a través de la cría selectiva

Principalmente las cepas de ratas ansiosas se han seleccionado en base a su ejecución en el paradigma de evitación activa que consiste en situar al animal una jaula con el suelo electrificado separada en dos compartimentos, se coloca al sujeto expe-

rimental en uno de los compartimentos y se presenta un EC (una luz o un sonido) seguido de un choque eléctrico (EI), dejando la posibilidad de pasar al otro compartimento de la jaula para escapar del EI (evitación). En función de los resultados se subdividen los sujetos en altos o bajos evitadotes: *High* vs *Low Avoidance*: (HA vs LA), por ejemplo: las líneas de ratas Romanas (RHA vs RLA), las ratas Siracusa (SHA vs ALA) y las ratas Australianas (AHA vs ALA). Pese a se seleccionadas bajo el mismo paradigma cada una posee sus propias características, que se recogen en la tabla siguiente (adaptada de Escorihuela et al, 1994):

	Romanas (RHA/RLA)	**Siracusa (SHA/SLA)**	**Australiana (AHA/ALA)**
Cepa de origen	Wistar	Long-Evans	Sprague-Dawley
EC (tipo + tiempo)	luz (5 seg)	luz + sonido (5 seg)	Sonido (5 seg)
EI (intensidad)	1.6 mA	0.25 mA (35 seg)	1 mA
Tiempo entre ensayos	30 seg	1-2 min	30 seg
Entrenamiento	50 ensayos/sesión 5 sesiones	10 pre-ensayos + 60 ensayos en 1 sesión	50 ensayos 1 sesión
Criterios de selección	– evitaciones en las 2 primeras sesiones – retención entre sesiones	– latencia de escape inferiores a 5 seg en los pre-ensayos – número de evitaciones	– número de evitaciones

Un ejemplo de la utilización de estas líneas seleccionadas fue el estudio del 2005, Zhang et al que utilizaron las dos líneas opuestas de las ratas Siracusa para identificar genes candidatos a participar en la expresión de la ansiedad. Genotiparon animales SHA y SLA mediante microarrays de ARN y RT-PCR cuantitativa. Los resultados de esta investigación presentaron ocho genes candidatos, entre ellos el gen SLC6a4 situado en el cromosoma 10 y que se sobre-expresaba en la línea SLA. Este gen está relacionado con la síntesis del transportador de la serotonina.

Los mismos autores del estudio señalan que sus resultados no coinciden con los obtenidos por otros autores con las líneas Romanas, donde los genes candidatos se encontraban en cromosomas diferentes (Fernandez-Teruel et al, 2002).

Otra línea de ratas muy utilizadas en el estudio de la ansiedad son las Mausdley clasificadas en *Reactive vs Non Reactive*, seleccionadas por su actividad en el campo abierto.

Estudio de la adicción a través de la cría selectiva

Para los estudios de adicción los criterios de selección pueden realizarse en función de una sustancia determinada (cocaína, alcohol, benzodiacepinas,...), la respuesta a esa droga (sensibilidad, inducción de analgesia, cambios en la actividad psicomotriz,...) o los efectos a largo plazo (desarrollo de tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia).

En la siguiente tabla hay una relación de algunas de las líneas de roedores más utilizadas en el estudio de las conductas adictivas y alguno de los criterios de selección utilizados (adaptada de Crabbe et al, 1999)

Criterio de selección	Nombre de la línea (abreviatura)
Sensibilidad inicial al alcohol	- ratones Long vs Short Sleep (LS vs SS)[1] - ratas High vs Low Alcohol Sensitive (HAS vs LAS) - ratones FAST vs LOW[2]
Tolerancia y dependencia al alcohol	- ratones Withdrawal Seizure-Prone vs Resistant (WSP vs WSR)[3] - ratones High vs Low Ethanol Withdrawal (HW vs LW) - ratones High vs Low Acute Functional Tolerance (HAFT vs LAFT)[4]
Preferencia por bebidas con un 10% de alcohol vs agua	- ratas Preferring vs Nonpreferring (P vs NP) - ratas ALKO Alcohol vs Nonalcohol (AA vs ANA) - ratones High vs Low Alcohol-Preferring (HAP vs LAP)
Sensibilidad inicial a otras drogas	- ratones Diazepam-Sensitive vs Resistant (DS vs DR)[4] - ratones Nicotine-Activated vs Depressed (NA vs ND)[2] - ratones Neuroleptic Responders vs Nonresponders (NR vs NNR) - ratones Cocaine Activity High vs Low (CAHI vs CAL0)[2] - ratones Pentobarbital Long vs Short-Sleep Time (LST vs SST)[1]

1. Medido según la duración del sueño
2. Medido según la actividad locomotora
3. Medido según las convulsiones durante la abstinencia
4. Medido según la ataxia inducida por la droga

El estudio comparativo del genoma de dos líneas opuestas seleccionadas puede ayudar en la búsqueda de cuáles son los alelos implicados en la conducta adictiva. Por ejemplo, diversos estudios con las líneas de ratones LS y SS, seleccionadas por su sensibilidad al alcohol, reveló que el polimorfismo A529T del cromosoma 2 (equivalente al cromosoma 20 humano),implicado en la síntesis de la subunidad $\alpha 4$ de los receptores nicotínicos, está estrechamente vinculado con el aumento del consumo de nicotina y de alcohol, así como con el desarrollo del síndrome de abstinencia (Butt et al, 2003).

3.2.3.2. *Estudio comparativo de rasgos a partir de procedimientos de cría inbred*

Las cepas consanguíneas se obtienen mediante apareamientos entre hermanos durante varias generaciones con el objetivo de crear sujetos homocigóticos para casi todos los *loci*, obteniéndose sujetos clónicos. Esto reduce la variabilidad entre-sujetos de una misma cepa.

Esto permite identificar genes candidatos a participar en la regulación de un rasgo con la ventaja que se parte de una población genéticamente idéntica.

Las cepas consanguíneas de ratas más utilizadas son la Wistar-Kyoto, Wistar-Furth, CDF/Fischer, Lewis o BN/Mcwi. Las cepas consanguíneas de ratones más utilizadas son las BALB/c, BDA1, BDA2, C57BL/6, C57BL/10 o C3H.

Una vez establecidas las cepas consanguíneas se les realizan diferentes baterías de tests conductuales para ver qué características fenotípicas han quedado fijadas en cada cepa (secreciones hormonales, actividad cardiaca, pruebas de memoria, ansiedad, adicción, actividad, etc.). En función de qué rasgos se vean potenciados o empeorados en cada cepa consanguínea, se utilizarán para evaluar un rasgo o patología determinada.

Las cepas consanguíneas DBA/2 y C57BL/6 como herramientas de estudio psicogenético

Las cepas *inbred* que se utilizan de forma más habitual son los ratones BDA/2 y los C57BL/6, ya que presentan fenotipos completamente opuestos para algunos rasgos. Así, a nivel práctico estas dos cepas actuarían como roedores pertenecientes a dos líneas de cría selectiva pero con la ventaja de tener animales exactamente idénticos dentro de cada cepa, lo que permite reducir la variabilidad individual a la hora de analizar los resultados.

Estas dos cepas difieren en capacidad de aprendizaje, ansiedad, exploración y susceptibilidad al consumo de sustancias adictivas: siendo los C57BL/6 más hábiles en ciertos tipos de aprendizajes, más ansiosos, menos exploradores y más susceptibles a la adicción.

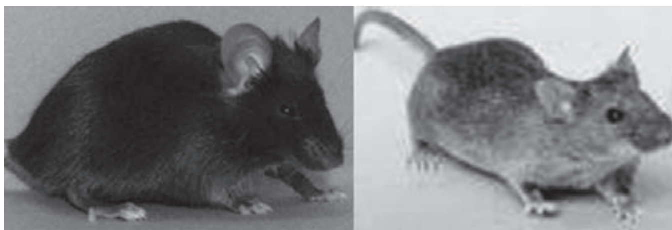


Figura 30. El ratón negro (izquierda) es un ratón de la cepa C57BL/6, el ratón marrón (derecha) pertenece a la cepa DBA/2.

En relación con la conducta adictiva, se han realizado múltiples trabajos comparando los genomas de ambas cepas y los de sus recombinantes para buscar genes candidatos a participar en los procesos adictivos, como los realizados por Rodríguez y Plomin. Estos investigadores, junto a otros colegas (1995 y 1998), estudiaron mediante QTL en recombinantes C57BL/6 x DBA/2 los genes implicados en la adicción al alcohol. Los dos análisis confirmaron el peso de los genes situados en los cromosomas 1, 2, 4 y 10 en el consumo de alcohol, relacionados entre otros con la codificación de receptores colinérgicos, serotoninérgicos, enzimas participantes en el metabolismo del alcohol y diversos canales iónicos.

3.2.4. Aportaciones a la Psicogenética de los animales manipulados genéticamente

Las técnicas de manipulación genética nos permiten comprobar la implicación en un rasgo de los genes que otras técnicas han presentado como candidatos (estudios con mutaciones, con cepas seleccionadas, QTL, etc). Los animales manipulados genéticamente permiten estudiar los mecanismos de expresión del gen, su participación en el rasgo o buscar estrategias terapéuticas en caso de enfermedades.

Los resultados obtenidos con estos animales siempre tienen que compararse con un grupo de animales no manipulados genéticamente que sirvan de referencia (los llamados *wild type* en inglés). Estos grupos de control deben tener las mismas características que los manipulados en cuanto a edad, dieta, mantenimiento, etc.

3.2.4.1. Estudios basados en la falta de expresión de un gen

El hecho de conocer el genoma de una especie y poder eliminar genes permite investigar cuáles son las funciones específicas de los genes eliminados y en qué grado participan en la expresión de uno o varios rasgos. Así, *knock-out* permiten estudiar la participación de un gen en un rasgo en base a su ausencia.

Eso sí, no hay que olvidar que pese a que silenciamos la expresión de un gen, cabe la posibilidad de que se produzca algún efecto compensatorio por parte del resto de los genes que enmascare el efecto de la eliminación del gen.

Estudio de la ansiedad a través de los knock-out

En base a los datos obtenidos en estudios de cría selectiva con las cepas SHA y SLA (ver apartado 3.2.3.1.), se propuso el gen del transportador de la serotonina como posible candidato a la regulación de la ansiedad. Por ello, algunos investigadores han decidido silenciar este gen para ver cómo se expresa la ansiedad en los animales que carecen de dicho transportador.

Después de generar el *knock-out* para el transportador de la serotonina y que se haya establecido una línea de animales se debe valorar el efecto de la inactivación genética con pruebas conductuales que evalúan específicamente la ansiedad (pe: campo abierto, evitación activa, laberinto elevado, etc.) y comparar su ejecución con los animales *wild type*.

En la siguiente tabla se recogen algunos resultados obtenidos silenciando el gen del transportador de la 5-HT, así como con otras líneas de *knock-outs (KO)* en relación con los *wild type* (WT), en diferentes pruebas de ansiedad (extraído de Finn et al, 2003):

Gen diana	Prueba conductual	Fenotipo del KO vs WT
Unidad α_1 receptor GABA	Campo abierto y laberinto elevado	Sin diferencias
Unidad β_2 receptor GABA	Campo abierto	Menos ansiedad
Unidad γ_{2L} receptor GABA	Laberinto elevado	Más ansiedad
Receptor 5–HT_{1A}	Campo Abierto, Laberinto elevado, Exploración de ambiente nuevos	Más ansiedad
Receptor 5–HT_{1A} condicional	Campo Abierto, Laberinto elevado, Exploración de ambiente nuevos	Sin diferencias
Receptor 5–HT_{1B}	Campo Abierto, Laberinto elevado, Exploración de ambiente nuevos	Menos ansiedad en casi todas las pruebas
Transportador de la 5-HT	Transición luz/oscuridad	Más ansiedad
MAO-A	Campo Abierto	Menos ansiedad
MAO-B	Campo Abierto y Laberinto elevado	Sin diferencias
COMT	Transición luz/oscuridad	Sin diferencias en machos Más ansiedad en hembras

Estos resultados confirman la implicación del transportador de la serotina en la expresión de la ansiedad, así como la existencia de diversos sistemas implicados en la expresión de este rasgo y que la eliminación de una de las subunidades de un receptor puede alterar significativamente este fenotipo. En algunos de estos cambios sólo se observan en uno de los sexos.

Curiosamente también se recoge el hecho que si el subtipo de receptor 5-HT_{1A} se modifica de forma condicional, la expresión de la ansiedad es igual a la de los *wild type*. Este estudio fue realizado por Gross et al, en 2002, que consiguieron crear una línea de ratones en los de forma específica podían manipular el momento de expre-

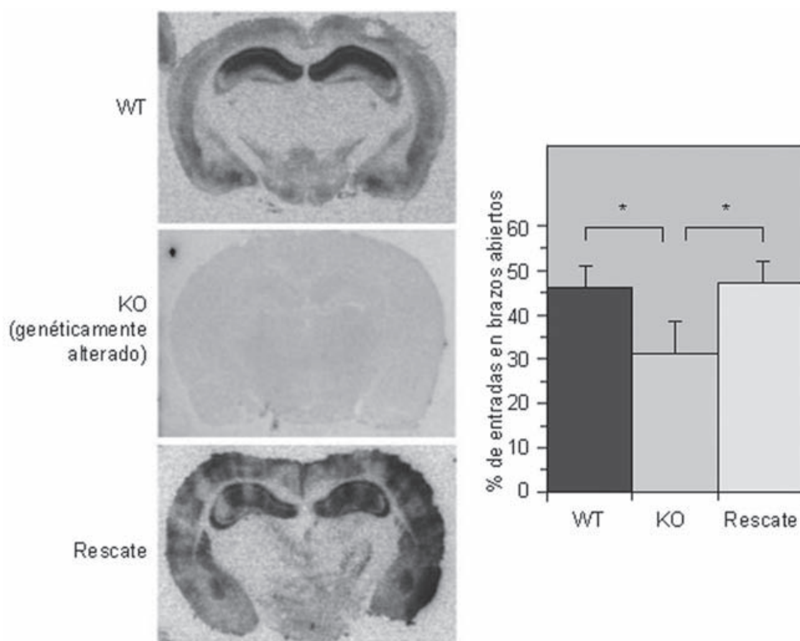


Figura 31. A la izquierda se observa la distribución de los receptores 5-HT_{1A} en WT, en los KO para este receptor y para los KO "rescatados", en la que se puede ver que mientras los KO no expresan estos receptores, los "resctados" los expresar de forma similar a los WT. A la derecha se ven los resultados en el laberinto elevado de los tres tipos de animales, de nuevo la ejecución de los WT y los "rescatados" es similar (modificada de Gross et al., 2002).

sión del receptor 5-HT_{1A} en zonas concretas del cerebro como el hipocampo y el cortex. De forma que se "rescataba" a los ratones *knock-out* permitiendo que el gen volviera a expresarse específicamente en córtex e hipocampo, lo que fenotípicamente se traducía en que su ejecución en pruebas de ansiedad era igual a los *wild type*.

Estudio de la adicción a través de los knock-out

En el caso de la adicción, como la dopamina es el principal implicado en el circuito del refuerzo, todos aquellos genes implicados en la síntesis de receptores o enzimas relacionados con este neurotransmisor han sido objeto de estudio. Haile et al, en 2007 realizaron una revisión de los efectos de silenciar algunos genes relacionados con el sistema dopaminérgico sobre el consumo de cocaína. Han observado que cada receptor de la dopamina está relacionado con aspectos diferentes del consumo a esta sustancia, por ejemplo el receptor D_1 está implicado en la activación motora, el D_2 en el reconocimiento de estímulos discriminativos del consumo o el D_3 en el establecimiento de asociaciones condicionadas al consumo.

Actualmente se está estudiando el papel del receptor de los cannabinoides CB_1 en los procesos adictivos. Se ha observado que los knock-outs para el receptor CB_1 no desarrollan condicionamiento de lugar ni para la nicotina ni para el alcohol, y que estos animales consumen menos alcohol y menos cocaína (Castañé et al., 2002; Thanos et al., 2002; Soria et al. 2005).

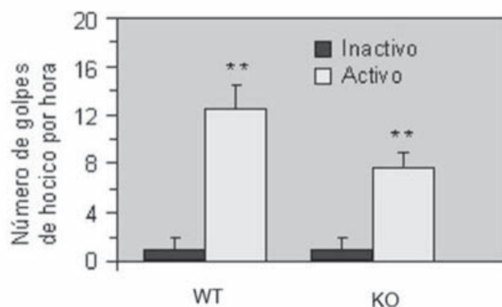


Figura 32. En este gráfico se ve el número de veces que los KO para el receptor CB_1 golpean con el hocico al sensor activo que le proporcionará una infusión de cocaína (barras gris claro) contra las veces que golpea el sensor inactivo que no proporciona la sustancia (barras negras) (modificada de Soria et al, 2005).

3.2.4.2. Estudios de mediante animales trangénicos

Recordemos que los animales transgénicos expresan un gen de otra especie (en este caso de la humana) con el objetivo de estudiar y caracterizar la expresión de ese gen aisladamente. En el caso de que el gen esté asociado a alguna patología concreta, además de caracterizarlo permite probar nuevas estrategias terapéuticas. Actualmente se estudian mediante esta técnica enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson.

Estudio de tratamientos para enfermedades neurodegenerativas mediante transgénicos: Alzheimer

El Alzheimer es el tipo de demencia más común en la población occidental, cuya característica histopatológica es la aparición de ovillos neurofibrilares y placas beta-amieloides, así como un aumento en la fosforilación de la proteína Tau. Se sabe que es una enfermedad poligénica (menos la variante precoz, que es monogénica), así que hay diversas dianas genéticas.

En 2005 (Oddo et al.) se evaluó el potencial terapéutico de la nicotina contra el Alzheimer, ya que algunos estudios parecían indicar que el consumo de esta sustancia podía disminuir la agregación de placas de beta–amieloide. Para ello se utilizó los

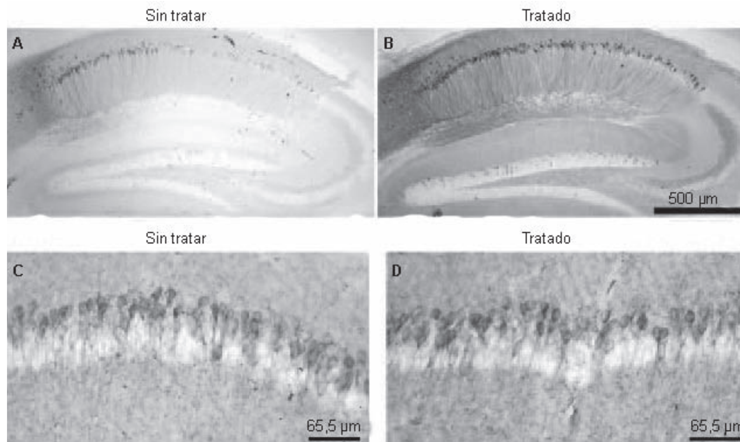


Figura 33. En las imágenes A y B se observa la expresión de la proteína Tau en los animales transgénicos no tratados y los tratados con nicotina, respectivamente. En las imágenes C y D se observa la expresión de la proteína beta-amieloide en los animales transgénicos no tratados y los tratados, respectivamente (modificada de Oddo et al., 2005). Imágenes cedidas con permiso de la revista PNAS, Copyright (2005) National Academy of Sciences, U.S.A.

ratones 3xTg-AD, que portan el gen promotor de la proteína amieloide (APP_{Swe}) y el gen humano de proteína Tau (tau_{P301L}), de forma que estos ratones desarrollarán placas amieloides y presentarán niveles altos de proteína Tau, igual que los humanos que presentan la enfermedad de Alzheimer. Durante 5 meses, a estos animales se les administró nicotina en el agua que bebían. Después de este periodo observó que el tratamiento no había hecho disminuir el número de placas amieloides, y que de hecho había aumentado los niveles de Tau. De esta forma demostraron que la nicotina no era tan buen agente terapéutico contra el Alzheimer.

Estudio de tratamientos para enfermedades neurodegenerativas mediante transgénicos: Parkinson

Actualmente se está empezando a estudiar la enfermedad de Parkinson mediante el uso de animales transgénicos que sobre-expresan la proteína alfa-sinucleína, una proteína que se acumula en la sustancia negra en esta enfermedad (Yacoubian et al., 2007).

Bibliografía

Andrés-Pueyo, A. (1997). *Manual de Psicología Diferencial*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

Bouchard, T. J.; McGue, M. (1981). Familial Studies of Intelligence: A review. *Science* **212**, 1055-1059.

Bouchard, T. J.; McGue, M. (2002). Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of Neurobiology* **54**, 4-45.

Bustin, S. A.; Dorudi, S. (2002) The value of microarray techniques for quantitative gene profiling in molecular diagnostics. *Trens Mol Med,* 8(6), 269-72.

Butt, C. M.; Hutton, S. R.; Stitzel, J. A.; Balogh, S. A.; Owens, J. C.; Collins, A.C. (2003). A polymorphism in the alpha4 nicotinic receptor gene (Chrna4) modulates enhancement of nicotinic receptor function by ethanol. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 27, 733-742.

Castane, A.; Valjent, E.; Ledent, C.; Parmentier, M.; Maldonado, R.; Valverde, O. (2002). Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology*, 43, 857-867.

Chen, X.; Li, Z. (En prensa 2008) Inference of Haplotype Effects in Case-Control Studies Using Unphased Genotype and Environmental *Data. Biom J.*

Clark, S. J.; Statham, A.; Stirzaker, C.; Molloy, P. L. (2006). Frommer M. DNA methylation: bisulphite modification and analysis. *Nat Protoc*, 1(5), 2353-64.

Clemente, I.; Martí-Carbonell, S. (1995). *Genètica de la conducta. Qüestions pràctiques*. Servei de Publicacions de la UAB, Bellaterra.

Colom, R.; Aluja-Fabregat, A.; García-López, O. (2002). Tendencias de emparejamiento selectivo en inteligencia, dureza de carácter, extraversión e inestabilidad emocional. *Psicothema* **14**, 154-158.

Crabbe, J. C.; Wahlsten, D.; Dudek, B. C. (1999). Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science*, Jun 4;284(5420):1670-2.

De Boer, S. F.; van der Vegt, B. J.; Colas, J. M. (2003). Individual Variation in Aggression of Feral Rodent Strains: A Standard for the Genetics of Aggression and Violence? *Behavior Genetics*, Sep;33(5):485-501.

Del Abril Alonso, A.; Ambrosio Flores, E.; De Blas Calleja, M. R.; Caminero Gómez, A. A.; García Lecumberri, C.; De Pablo González, J. M.; Sandoval Valdemoro, E. (2005). *Fundamentos Biológicos de la Conducta*. Editorial Sanz y Torres, Madrid.

DiLalla, L. (2004). *Behavior Genetics Principles. Perspectives in Development, Personality, and Psychopathology*. Washington, DC: American Psychological Association.

Escorihuela, R. M.; Tobeña, A.; Fernandez-Teruel, A. (1994). *L'Estimulació infantil: efectes de l'ambient primerenc i l'herència sobre l'emotivitat i l'aprenentatge*. Servei de Publicacions de la UAB, Bellaterra.

Ezquerra, M.; Campdelacreu, J.; Muñoz, E.; Oliva, R.; Tolosa, E. (2004) Sequence analysis of tau 3'untranslated region and saitohin gene in sporadic progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,75(1),155-7.

Fernández-Teruel, A.; Escorihuela, R. M.; Gray, J. A.; Aguilar, R.; Gil L.; Giménez-Llort, L.; Tobeña, A.; Bhomra A.; Nicod, A.; Mott, R.; Driscoll, P.; Dawson, G. R.; Flint, J. (2002). *A quantitative trait locus influencing anxiety in the laboratory rat.* Genome Res, Apr;12(4):618-26.

Finn, D. A.; Rutledge-Gorman, M. T.; Crabbe, J. C. (2003). Genetic animal models of anxiety. *Neurogenetics*, Apr;4(3):109-35

Gallardo-Pujol, D.; García-Forero, C.; Andrés-Pueyo, A. (en prensa). T*he impact of gene-environment interactions on Personality Psychology*. European Journal of Personality.

Gallardo-Pujol, D.; Kramp, U.; García-Forero, C.; Maydeu-Olivares, A.; Andrés-Pueyo, A. (2007). IQ heritability estimation: Analyzing genetically-informative data with structural equation models. *Psicothema*, 19(1); 156-162.

García-Forero, C. (2006). Rendimiento de estimadores de la teoría de la respuesta al ítem y análisis factorial ordinal en escalas tipo likert: Implicaciones en evaluación psicológica, *Departament de Personalitat, Avaluació i Tractament Psicològic*. Barcelona: Universitat de Barcelona.

Griffiths, A. J. F.; Gelbart, W. M.; Millar, J. H.; Lewontin, R. C. (2003). *Genética moderna*. Ed. McGraw-Hill – Interamericana de España S.A.U., Madrid.

Gross, C.; Zhuang, X.; Stark, K.; Ramboz, S.; Oosting, R.; Kirby, L.; Santarelli, L.; Beck, S.; Hen, R. (2002) Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety–like behaviour in the adult. *Nature*, 416:396–400.

Haile, C. N.; Kosten, T. R.; Kosten, T. A. (2007). Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behavior Genetics*, 37(1):119-45.

Hamer, D. (2002). GENETICS: Rethinking Behavior Genetics. *Science* **298**, 71-72.

Hopfer, C. J.; Lessem, J. M.; Hartman, C. A.; Stallings, M. C.; Cherny, S. S.; Corley, R. P.; Hewitt, J. K.; Krauter, K. S.; Mikulich-Gilbertson, S. K.; Rhee, S. H.; Smolen, A.; Young, S. E.; & Crowley, T. J. (2007). A genome-wide scan for loci influencing adolescent cannabis dependence symptoms: Evidence for linkage on chromosomes 3 and 9. *Drug and Alcohol Dependence* **89**, 34-41.

Jurg, Ott. (1991) *Analysis of human genetic linkage*, revised edition.

Kovas,Y.; Plomin, R. (2006) Generalist genes: implications for the cognitives sciences. *Trends in Cognitive Sciences*,10 (5), 198-203.

Kozal, M. J.; Shah, N.; Shen, N.; Yang, R.; Fucini, R.; Merigan, T. C.; Richman, D. D.; Morris, D.; Hubbell, E.; Chee, M.; Gingeras, T. R. (1996) Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nat Med*, 2(7),753-9.

Lander, E.; Kruglyak, L. (1995). Genet ic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* **11**, 241-247.

Lee, J. E.; Choi, J. H.; Lee, J. H.; Lee, M. G. (2005) Gene SNPs and mutations in clinical genetic testing: haplotype-based testing and analysis. *Mutat Res*, 573(1-2), 195-204.

Li, R.; Faraco, J. H.; Lin, L.; Lin, X.; Hinton, L.; Rogers, W.; Lowe, J. K.; Ostrander, E. A.; Mignot, E. (2001). Physical and radiation hybrid mapping of canine chromosome 12, in a region corresponding to human chromosome 6p12-q12. *Genomics*, May 1;73(3):299-315.

Manis, J. P. (2007). Knock out, knock in, knock down—genetically manipulated mice and the Nobel Prize. *The New England Journal of Medicine*, Dec 13; 357(24):2426-9.

Martí i Carbonell, S.; Darbra i Marges, S. (2006). *Genètica del comportament*. Bellaterra: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.

McGuffin, P.; Riley, B.; Plomin, R. (2001). GENOMICS AND BEHAVIOR: Toward Behavioral Genomics. *Science* **291**, 1232-1249.

Mullis, K.; Faloona, F.; Scharf, S.; Saiki, R.; Horn, G.; Erlich, H. (1992) Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Biotechnology*, 24:17-27.

Neale, M. C.; Maes, H. H. (in press). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers B.V.

Oddo, S.; Caccamo, A.; Green, K.N.; Liang, K.; Tran, L.; Chen, Y.; Leslie, F.M.; LaFerla, F. M. (2005). Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Feb 22;102(8):3046-51.

Plomin, R.; DeFries, J.; Craig, I.; McGuffin, P. (2002). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington DC: American Psychological Association.

Ravnik-Glavac, M.; Glavac, D.; Dean M. (1994) Sensitivity of single-strand conformation polymorphism and heteroduplex method for mutation detection in the cystic fibrosis gene. *Hum Mol Genet*, 3(5),801-7.

Richard, R. (1980) Restriction and modification enzymes and their recognition sequences. *Nucleic Acids Res*, 11(8), 197.

Roberts, R.J. (1981) Restriction and modification enzymes and their recognition sequences. *Nucleic Acids Res*, 9(1):r75-96.

Rodriguez, L..A.; Plomin, R.; Blizard, D. A.; Jones, B. C.; McClearn, G. E. (1995).

Alcohol acceptance, preference, and sensitivity in mice. II. Quantitative trait loci mapping analysis using BXD recombinant inbred strains. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, Apr;19(2):367-73.

Sambrook, J.; Russell, D. W. (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3rd ed. Illustrated. Cold Spring Harbor Laboratory Press, U.S.

Scarciolla, O.; Brancati, F.; Valente, E. M.; Ferraris, A.; De Angelis, M. V.; Valbonesi, S.; Garavaglia, B.; Uncini, A.; Palka, G.; Stuppia, L.; Dallapiccola, B. Multiplex ligation-dependent probe amplification assay for simultaneous detection of Parkinson's disease gene rearrangements. *Mov Disord,* 200, 22(15),2274-8.

Schumacher, A.; Petronis, A. (2006) Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments. *Curr Top Microbiol Immuno,* ;310, 81-115.

Soria, G.; Mendizábal, V.; Touriño, C.; Robledo, P.; Ledent, C.; Parmentier, M.; Maldonado, R.; Valverde, O. (2005). Lack of CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, Sep;30(9):1670-80.

Tarantino, L. M.; McClearn, G.E.; Rodriguez, L.A.; Plomin, R. (1998). Confirmation of quantitative trait loci for alcohol preference in mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, Aug;22(5):1099-105.

Thanos, P. K.; Dimitrakakis, E. S.; Rice, O.; Gifford, A.; Volkow N. D. (2005). Ethanol selfadministration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Behavioral Brain Research*, 164, 206-213.

Thanos, P. K.; Dimitrakakis E. S.; Rice O.; Gifford A.; Volkow N. D. (2005). *Ethanol selfadministration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB1 receptors*. Behav.Brain Res., 164, 206-213.

Trouton, A.; Spinath, F. M.; Plomin, R. (2002). Twins Early Development Study (TEDS): A Multivariate, Longitudinal Genetic Investigation of Language, Cognition and Behavior Problems in Childhood. *Twin Research* **5**, 444-448.

Varty, G. B.; Higgins, G. A. (1994). Differences between three rat strains in sensitivity to prepulse inhibition of an acoustic startle response: influence of apomorphine ans phencyclidine pre-treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 8(3): 148-156.

Vidal, A. (2004). *Ratones modificados genéticamente: métodos y aplicaciones en endocrinología* (I). Material del curso: *Animales modificados genéticamente como modelos de patología endocrina*, Universidad de Vigo.

Weaver, I. C. G.; Cervoni, N.; Champagne, F. A.; D'Alessio, A. C.; Sharma, S.; Seckl, J. R.; Dymov, S.; Szyf, M.; Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* **7**, 847-854.

Whitcombe, D.; Brownie, J.; Gillard, H. L.; McKechnie, D.; Theaker, J.; Newton, C. R.; Little, S. (1998) A homogeneous fluorescence assay for PCR amplicons:

its application to real-time, single-tube genotyping. *Clin Chem*, 44(5), 918-23.

Yacoubian, T. A.; Cantuti-Castelvetri, I.; Bouzou, B.; Asteris, G.; McLean, P. J.; Hyman, B. T.; Standaert, D. G. (2007). Transcriptional dysregulation in a transgenic model of Parkinson disease. *Neurobiology of Disease*, Nov 28 [Epub ahead of print]

Zhang, S.; Amstein, T.; Shen, J.; Brush, F. R.; Gershenfeld, H. K. (2005). Molecular correlates of emotional learning using genetically selected rat lines. *Genes, Brain and Behavior*, Mar;4(2):99-109.

Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, Dec 1;372(6505):425-32.

Lista de recursos on line

A continuación se exponen una serie de recursos *online* de utilidad para obtener información de genes, SNPs, métodos, sistemas estadísticos de análisis genético etc.

Human Genome Resources. Lista de recursos variados para acceder a información de genética humana: genes, secuencias, mapas, enfermedades y polimorfismos etc. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/

International HapMap Project. El proyecto HapMap pone a disposición de los investigadores toda la información referente a cientos de miles SNP del genoma humano, y el posible desequilibrio de ligamiento entre ellos entre las diferentes poblaciones. http://www.hapmap.org/.

Restriction mapper. Página con la que se pueden buscar enzimas que corten el ADN en presencia de un determinado polimorfismo (para la técnica de PCR-RFLP). http://www.restrictionmapper.org/

Sociedad Española de Genética. Información variada sobre cursos, seminarios, conferencias etc de la Sociedad Española de Genética. http://www.segenetica.es/

Automated splice analysis, splice view y pupasuite. Páginas que predicen probabilidades de que un determinado polimorfismo tenga consecuencias funcionales utilizando diferentes algoritmos. https://splice.cmh.edu/; http://l25.itba.mi.cnr.it/~webgene/wwwspliceview.html; http://pupasuite.bioinfo.cipf.es/

SNPstats. Análisis online de asociación genética para estudios de caso-control infiriendo haplotipos a partir de los SNPs y ajustando con covariables. http://bioinfo.iconcologia.net/index.php?module=Snpstats

Primer3: WWW primer tool. Herramienta online con la que podeis diseñar pares de oligonucleotidos para amplificar un segmento de ADN dado. http://biotools.umassmed.edu/bioapps/primer3_www.cgi

De Finetti software. Análisis de desviación del equilibrio Hardy-Weinberg y test para determinar asociación genética de SNPs. http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl

Genetic analysis software. Página de la Universidad de Rockefeller donde se recopila todo tipo de software libre para diferentes tipos de análisis genéticos. http://linkage.rockefeller.edu/soft/list2.html

Bioinformatics.Gene-Quantification info. Software e información relacionada con la cuantificación de la expresión génica. http://www.gene-quantification.de/download.html

Applied Biosystems - TaqMan® SNP Genotyping Assays - Keyword Search. Pagina de Applied Biosystems donde se pueden encontrar cientos de miles de ensayos TaqMan, previamente diseñados para genotipar buena parte de los SNPs conocidos. https://products.appliedbiosystems.com/ab/en/US/adirect/ab?cmd=ABGTKeywordSearch&catID=601283

Gene Expression Profile Analysis Suite. (www.gepas.org) Plataforma online de análisis de microarrays de expresión con tutoriales incluidos para su utilización.

Capítulo II

Bases moleculares y celulares de la herencia

Ana Moreno Alcázar
Diego Redolar Ripoll

Hemos de partir del hecho de que existe una estrecha relación entre los principales mecanismos de lo que conocemos como genética molecular, los aspectos celulares relacionados con la genética mendeliana y la teoría sintética de la evolución.

A comienzos de la década de 1940, ya no quedaban dudas sobre la existencia de los genes ni sobre el hecho de que estuviesen en los cromosomas. Los primeros análisis químicos del material hereditario mostraron que el cromosoma eucariótico está formado por ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas. Hoy en día sabemos que el ADN es el constituyente primario de los cromosomas de las células y es el portador del mensaje genético. La función del ácido ribonucleico (ARN) es transcribir el mensaje genético presente en el ADN y traducirlo a proteínas.

El dogma central de la biología moderna tiene su origen en los años setenta a partir de los trabajos de Watson y Crick. Crick propuso que el ADN se replica para poder llevar a cabo la formación de dos copias idénticas a la molécula original. Asimismo, en dicho modelo el ADN se transcribe en ARN y éste debe ser traducido en una cadena polipeptídica. Hoy en día, este dogma resulta ser incompleto ya que existen algunos virus que pueden copiar la información en forma de ARN a ADN utilizando el enzima transcriptasa inversa. Asimismo, también existen virus capaces de duplicar su ARN mediante un ARN replicasa.

Inicialmente, a partir de los trabajos de George Beadle y Edgard Tatun, se propuso que los genes regulaban los diferentes procesos del organismo al codificar las secuencias que componen los enzimas que intervienen en los procesos metabólicos celulares. Hoy en día sabemos que un gen es una secuencia de nucleótidos del ADN que codifica los aminoácidos y el orden que se tiene que seguir para formar una cadena polipeptídica (sea o no un enzima). Dichos genes se denominan genes estructurales. De todas formas, existen otras secuencias del ADN que se encontrarán implicadas en otros procesos, como la codificación de factores de transcripción, proteínas reguladoras y la secuencia de los diferentes ácidos ribonucleicos.

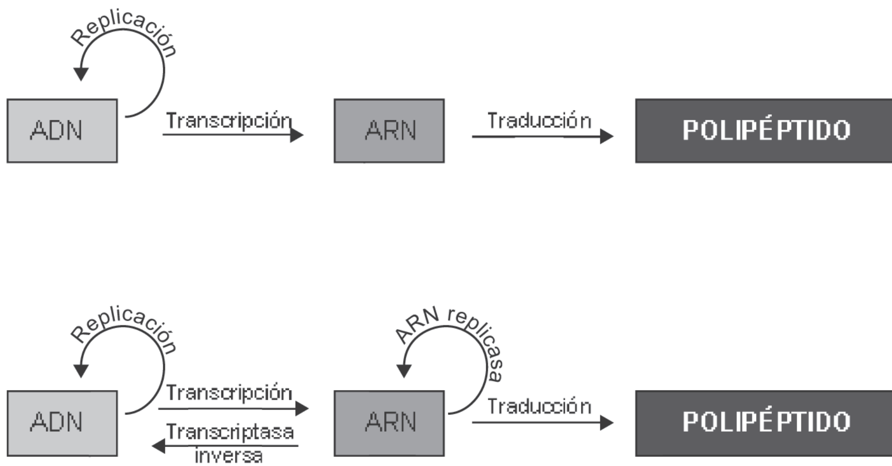


Figura 1. En la parte superior de la figura (A) se muestra el dogma original propuesto por Francis Crick sobre los precoses de replicación, transcripción y traducción de la información genética. En la parte inferior de la figura (b) se muestra una actualización de dicho dogma en relación a la formación que se tiene hoy en día de los mecanismos que operan en algunos tipos de virus en relación a la transcripción y a la replicación del propio ARN (adaptada de Del Abril y col., 2001).

En definitiva, un gen es una secuencia de nucleótidos del ADN que contiene la información para sintetizar proteínas, para regular los diferentes mecanismos de la expresión génica y para codificar la secuencia de nucleótidos que conformarán los diferentes ácidos ribonucleicos.

1. Biomoléculas

Si nos preguntáramos qué son los genes y qué es lo que hacen, antes de contestar dichas cuestiones deberíamos clarificar y tener presente la conformación de diferentes biomoléculas: las proteínas y los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Esto es así, debido a que la expresión de los genes se centra en un flujo de información genética del ADN al ARN y de ahí a las proteínas. En el proceso de transcripción, el enzima ARN polimersa copia el ADN para producir el ARN mensajero (ARNm). En la traducción, la maquinaria celular utiliza la información del ARNm para sintetizar un polipéptido, siguiendo las reglas del código genético.

1.1. Proteínas

En el siguiente apartado vamos a hablar de uno de los componentes más importantes de nuestro organismo: las proteínas. Veremos qué tipo de biomoléculas son, cuáles son sus funciones, cómo se forman, qué estructura tienen y cómo se clasifican.

Concepto y función de las Proteínas

Las **proteínas** constituyen unos de los componentes más importantes de las células de nuestro organismo debido a que son moléculas que se encuentran en gran número e intervienen en múltiples funciones esenciales de los seres vivos. Entre estas **funciones** podemos destacar:

- **Función estructural.** Algunas proteínas están implicadas en la constitución de la estructura celular como es el caso de las glucoproteínas (la membrana celular) y las histonas (organización del ADN en el núcleo celular). Otras, intervienen en dar elasticidad y resistencia a órganos y tejidos como es el caso del colágeno, la elastina y la queratina.
- **Función enzimática.** Las proteínas con función enzimática actúan como biocatalizadores de las reacciones químicas del metabolismo celular, es decir, su función es disminuir la cantidad de energía de activación que necesitan las reacciones químicas para que puedan llevarse a término.
- **Función hormonal.** Este tipo de proteínas circulan por la sangre y actúan por todo el cuerpo. Entre estos tipos de hormonas nos encontramos con la insulina y el glucagón (que se encargan de regular los niveles de glucosa en sangre) o las hormonas segregadas por la hipófisis como la hormona del crecimiento o la calcitonina (que regula el metabolismo del calcio).
- **Función reguladora.** Algunas proteínas ejercen la función de regular la expresión de ciertos genes, mientras que otras, intervienen en la regulación de la división celular.
- **Función homeostática.** Algunas proteínas se encargan de mantener el equilibrio osmótico y actúan junto con otros sistemas para mantener constante el pH del medio interno.
- **Función defensiva.** Dentro de esta función nos encontraríamos con aquellas proteínas que ejercerían una función de defensa en nuestro organismo. Entre las más importantes destacarían las inmunoglobulinas, que actúan como anticuerpos frente a posibles antígenos. Otros ejemplos relacionados con esta función defensiva serían la trombina y el fibrinógeno, implicados en la formación de coágulos sanguíneos para evitar hemorragias. Las mucinas del tracto digestivo y respiratorio que tienen un efecto germicida y protegen a las mucosas y,

algunas toxinas bacterianas, como la del botulismo, o venenos de serpientes, que son proteínas fabricadas con funciones defensivas.

- **Función de transpore.** Existen un conjunto de proteínas cuya función es transportar diferentes substancias por nuestro organismo. Por ejemplo, tenemos la hemoglobina que es la proteína encargada de transportar oxígeno por la sangre; Las lipoproteínas que, como bien indica su nombre, transportan lípidos por el flujo sanguíneo; los citocromos que transportan electrones, etc.
- **Función contráctil.** La actina y la miosina son las hormonas implicadas en la formación de las miofibrillas responsables de la contracción muscular. Otras proteínas con función contráctil serían las dineinas y las quinesinas que se relacionan con el movimiento celular y el transporte de substancias en el interior celular.
- **Función de reserva.** La ovoalbúmina de la clara de huevo, la gliadina del grano de trigo y la hordeina de la cebada son el conjunto de proteínas que constituyen la reserva de aminoácidos para el desarrollo del embrión.

Las proteínas pueden considerarse grandes polímeros construidos a partir de moléculas más pequeñas, en este caso, denominadas **aminoácidos**.

A modo de síntesis, podemos decir que l**as proteínas** son uno de los componentes más importante de nuestro organismo y están formadas por aminoácidos Todos los aminoácidos están constituidos por un átomo de Hidrógeno, un grupo amino (NH_2), un grupo carboxilo (COOH) y una cadena lateral o grupo R (R significa "Resto"), siendo éste último grupo el que determina la estructura y la función de la proteína. Dentro del grupo de los aminoácidos podemos encontrar diferentes tipos en función de su naturaleza: a) aminoácidos apolares; b) aminoácidos polares no cargados y, c) aminoácidos cargados positiva o negativamente.

Formación de las proteínas

Una de las preguntas más interesantes e importantes que podríamos hacernos sería ¿Cómo puede construirse una proteína a partir de un grupo de aminoácidos? La respuesta vendría a ser la siguiente. Los aminoácidos se unen a través de **enlaces peptídicos** en donde el grupo amino de un aminoácido se une al grupo carboxilo de un segundo aminoácido liberándose una molécula de agua debido a una reacción de condensación o deshidratación (tanto el término "condensación" como "deshidratación" hacen referencia a la pérdida de agua). La unión de muchos aminoácidos por medio de enlaces peptídicos se denomina **polipéptido**.

El enlace peptídico además de unir a los dos tipos de aminoácidos tiene dos características muy importantes en la estructura de la proteína. Por un lado, limita el ple-

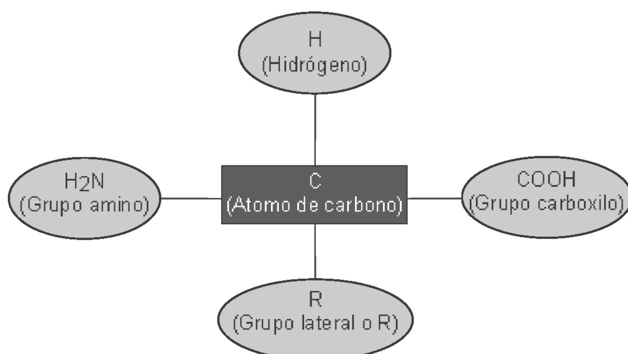


Figura 2. Constitución general de un aminoácido. La cadena lateral (grupo R) determina la estructura y función de la proteina.

gado del polipéptido, es decir, las cadenas polipeptídicas en lugar de adoptar diferentes formas, sólo adoptan una en particular que se mantiene a través de enlaces no covalentes débiles. Y por otro lado, favorecen a la formación de puentes de hidrógeno den-

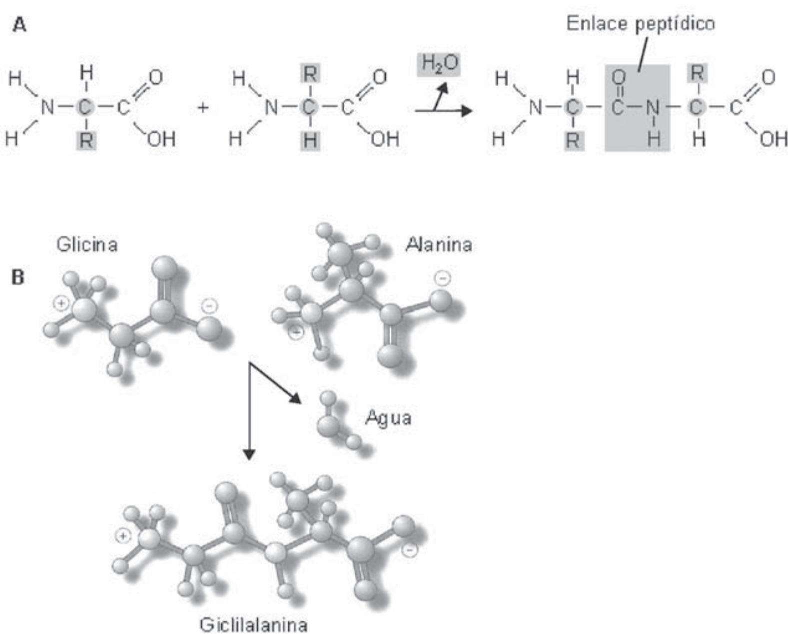


Figura 3. Esta figura muestra la unión entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido siguiente a través de enlaces peptídicos. También puede observarse como en el enlace peptídico se pierde una molécula de agua (adaptada de Del Abril y col., 2001).

tro de la propia proteína y con otras moléculas, contribuyendo a la estructura y función de muchas proteínas.

Los puentes de hidrógeno son un tipo de enlace químico que surgen de la atracción entre una carga positiva débil de un átomo de hidrógeno y una carga neta débil de otro átomo cercano.

Un aspecto interesante que se debería tener en cuenta es que únicamente existen veinte tipos distintos de aminoácidos y, es a partir de las diferentes combinaciones que se realizan entre estos que existen las miles de proteínas que se encuentran en los organismos vivos.

A modo de síntesis podemos decir que l**os aminoácidos** están formados por un átomo de Hidrógeno, un grupo amino (NH_2), un grupo carboxilo (COOH) y una cadena lateral o grupo R. Se unen entre ellos a partir de enlaces peptídicos y constituyen los elementos que conforman la estructura de la proteína.

Estructura y clasificación de las proteínas

A partir de éste punto y hasta el final de este apartado vamos a centrarnos tanto en la estructura como en la clasificación de las proteínas.

Cuando se hace referencia a la estructura de una proteína se habla de cuatro niveles de organización: primario, secundario, terciario y cuaternario. A continuación vamos a analizar más detalladamente cada uno de ellos.

- **NIVEL DE ESTRUCTURA PRIMARIA**: Hace referencia a la secuencia de aminoácidos que construye la estructura primaria de la proteína. Hay que tener presente que no todas las proteínas tienen la misma estructura primaria, sino que cada una tiene la suya en particular, y va a depender de ésta tanto las características funcionales como estructurales de la molécula. Tal como veremos posteriormente, los genes estructurales tienen la información necesaria para saber qué aminoácidos conformaran la estructura primaria de la proteína y en qué secuencia.
- **NIVEL DE ESTRUCTURA SECUNDARIA**: La estructura secundaria de una proteína está constituida por la repetición regular de patrones a lo largo de la cadena polipeptídica que constituye la proteína. Existen dos tipos básicos de estructura secundaria:
  - La **Hélice** α: En este tipo de estructura, el esqueleto polipeptídico adquiere forma de espiral como consecuencia de los puentes de hidrógeno que se forman entre el hidrógeno levemente positivo de un Residuo aminoacídico N-H y el oxigeno levemente negativo de otro C-O. En este tipo de estructura los grupos R se extienden hacia fuera, es decir, sobresalen de la espiral. Cuando la repetición de este patrón se repite en un segmento de la proteína el resultado final es la Hélice α.

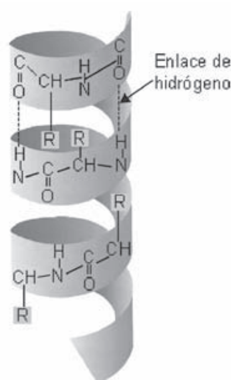


Figura 4. Ésta imagen corresponde a la forma de estructura secundaria Hélice α. Recibe este nombre debido a la forma de espiral que adquiere como consecuencia de los enlaces que establece entre aminoácidos por medio de puentes de hidrógeno (adaptada de Del Abril y col., 2001).

– **Lámina plegada** β: Ésta estructura se produce cuando cadenas polipeptídicas se ubican una al lado de la otra estabilizándose mediante la constitución de puentes de hidrógeno entre el grupo N-H de una cadena polipeptídica y el grupo C-O de otra diferente. En éste tipo de estructura los grupo R también sobresalen de la estructura pero en forma de zig-zag.

Para entender mejor los niveles de estructura de las proteínas, un buen símil sería imaginarnos el típico cable en forma de espiral de un teléfono fijo. Si cogemos este cable y los estirásemos hasta dejarlo recto y a lo largo de éste escribiésemos por orden los aminoácidos obtendríamos lo que sería la estructura primaria. Si soltáramos el cable dejándolo volver a su forma original, es decir, que se volviera a enrollar en forma de espiral, obtendríamos la estructura secundaria. Ahora cogemos el cable en su forma original y lo empezamos a enrollar entre sí formando una gran bola, en este punto obtendríamos la estructura terciaria. Si juntamos dos o tres bolas como las que acabamos de hacer tendríamos la estructura cuaternaria.

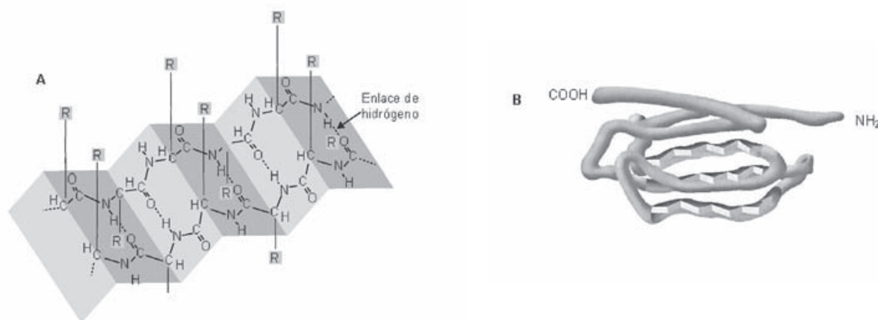


Figura 5. Imagen correspondiente a la lámina plegada β que constituye una de las formas secundarias de la proteína (adaptada de Del Abril y col., 2001).

Antes de dar paso al tercer nivel de la estructura de la proteína cabría mencionar que podemos encontrarnos diferentes tipos de proteínas en función de su tipo de estructura secundaria. Por un lado nos encontraríamos las ***proteínas fibrosas*** que suelen estar formadas por un único tipo de estructura secundaria, en la que sus cadenas polipeptídicas adquieren un orden que dan como resultado largos filamentos. Estos tipos de proteínas son insolubles en el agua y se encuentran principalmente en animales. Un ejemplo de estas proteínas sería la queratina implicada en la constitución del pelo, las uñas y las plumas. Y, por otro lado, tendríamos las ***proteínas globulares*** que suelen estar formadas por varios tipos de estructura secundaria en la misma cadena polipeptídica y que dan lugar a la estructura terciara que veremos a continuación. Estos tipos de proteínas son generalmente solubles en el agua. Algunos ejemplos de estos tipos de proteínas serían algunas hormonas, los anticuerpos, etc.

- **NIVEL DE ESTRUCTURA TERCIARIA**: Hace referencia a la localización de todos los átomos de la molécula en el espacio tridimensional. Éste fenómeno se produce como consecuencia de las interacciones que se producen entre los grupos R de los diferentes aminoácidos que se encuentran en la cadena polipeptídica.
- **NIVEL DE ESTRUCTURA CUATERNARIA**: Este grado de nivel sólo lo encontraremos en aquellas proteínas que están constituidas por dos o más cadenas polipeptídicas (llamadas cada una de ellas subunidades). La unión e interacción entre estas subunidades dan como resultado la estructura cuaternaria. La Hemoglobina,

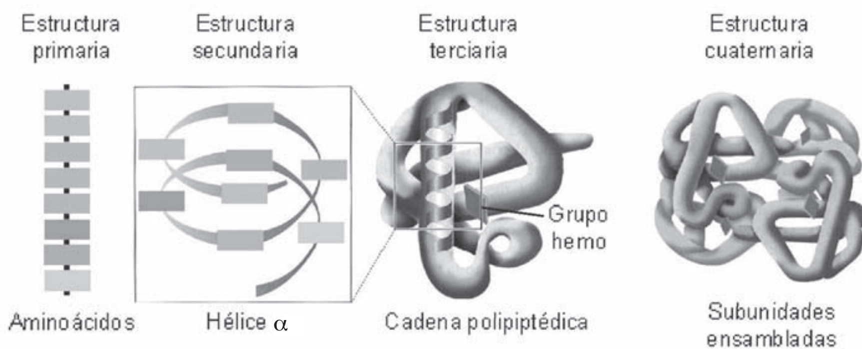


Figura 6. Niveles de organización de la estructura de la proteína.

Nivel primario: corresponde a la secuencia de aminoácidos. *Nivel secundario*: conformado por la repetición regular de patrones a lo largo de la cadena polipeptídica. De este nivel pueden resultar tanto la Hélice α que es la que se observa en la imagen, como la lámina plegada β. Nivel terciario: corresponde a la localización de los átomos de la molécula en el espacio tridimensional y, Nivel cuaternario: constituida por dos o más cadenas polipeptídicas**.** Todas las proteínas para poder llevar a cabo su función biológica, es decir, se encuentren biológicamente activas, se han de encontrar como mínimo en el nivel de estructura terciaria (adaptada de Del Abril y col., 2001).

proteína que se encarga de transportar el oxígeno a los glóbulos rojos es una de los mejores ejemplos de proteína que tienen una estructura cuaternaria.

1.2. Las enzimas

A continuación vamos a describir brevemente un tipo de proteínas denominadas enzimas. A lo largo del apartado veremos qué tipo son, que funciones tienen, cual es su estructura, como influye el medio ambiente en ellas y, qué tipos existen.

Concepto y función de las Enzimas

Las **enzimas** o también denominadas catalizadores biológicos, son grandes moléculas de proteínas globulares fundamentales en los seres vivos, debido a que todas las reacciones químicas que tienen lugar en las células están mediadas por éstas. La **función principal** de estas proteínas es acelerar la velocidad de una reacción química y, disminuir la energía de activación. Por tanto, una reacción no catalizada, es decir, una reacción en la que no intervengan enzimas requerirá más energía de activación. A continuación estudiaremos en que consiste esta energía.

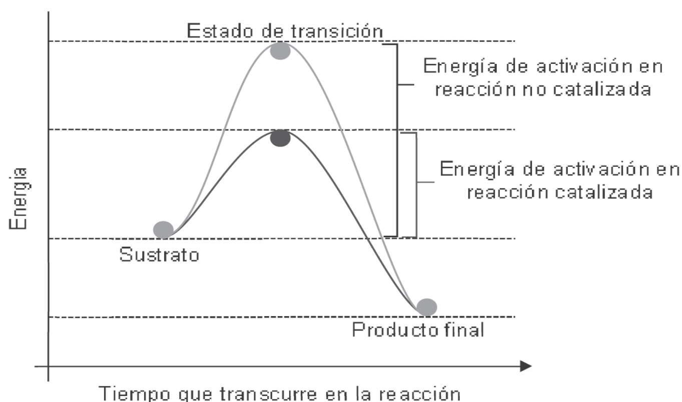


Figura 7. La función principal de las enzimas es reducir considerablemente la energía de activación de las reacciones químicas. Cuando una reacción no es catalizada se precisará una gran cantidad de energía de activación (adaptada de Del Abril y col., 2001).

La mayoría de reacciones químicas no se producen así sin más, sino que necesitan energía para poderse llevar a cabo. Esta energía recibe el nombre de "**energía de activación**" y tiene unas funciones características. Por un lado, permite a las moléculas

chocar con suficiente fuerza para superar su repulsión mutua y, por otro lado, debilitar los enlaces químicos existentes y formar otros nuevos.

Las enzimas suelen unirse temporalmente a pequeñas moléculas llamadas "**sustratos**". El resultado de esta unión es el debilitamiento de los enlaces químicos existentes favoreciendo la formación de otros nuevos.

Estructura de las Enzimas

En cuanto a la estructura de estas moléculas, podemos decir que están formadas por varias cadenas polipeptídicas que se encuentran plegadas. Esta estructura particular, permite que en la superficie de la enzima se forme lo que se conoce como "**sitio activo**" que es el lugar concreto donde se produce la unión enzima-sustrato y se lleva a cabo la **catálisis** que tal como hemos visto, es el proceso a través del cual se incrementa la velocidad de una reacción química.

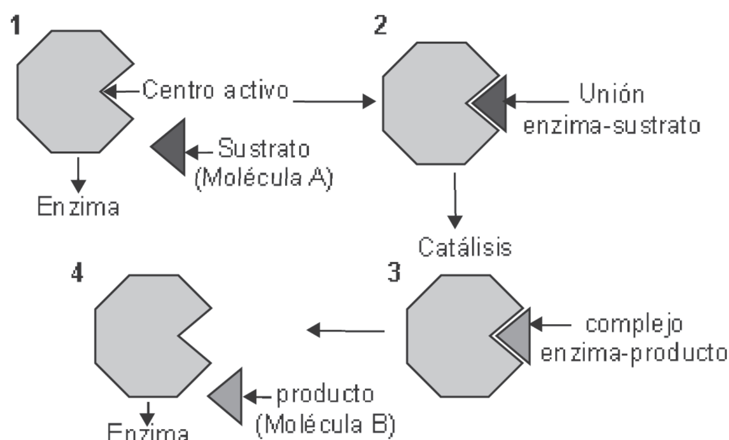


Figura 8. En esta imagen puede observarse como el sustrato se acopla al sitio activo de la enzima produciéndose la catálisis y la conversión del sustrato (molécula A) en producto (molécula B), finalizándose el proceso con la liberación del producto y quedando la enzima disponible de nuevo.

Cabe mencionar que no todos los sustratos tienen afinidad para los sitios activos de las enzimas. Sólo aquellos que tienen la misma forma, pueden unirse a estas. Es por este motivo que se habla de especificidad enzimática.

Una vez finalizada la catálisis el sustrato se convierte en **producto**. Para terminar el proceso el producto y la enzima se separan, quedando esta libre para poder unirse de nuevo a otro sustrato. Esto es posible debido a que aunque la forma de la enzima puede variar temporalmente durante el curso de una reacción, al finalizar esta vuelve a adoptar su forma original.

Un aspecto que debe tenerse en cuenta es que a mayor número de sustratos, mayor número de interacciones se producirán con las enzimas y, por lo tanto, se producirán más reacciones químicas en un tiempo determinado. Normalmente, la cantidad de enzimas suele ser mucho menor que la cantidad de sustratos y éste desequilibrio produce lo que se conoce como "**Fenómeno de saturación por sustrato**". Cuando todas las moléculas de la enzima están unidas a sustratos, la enzima trabaja lo más rápido que puede y, no aporta ningún beneficio extra el hecho de que haya más sustratos libres debido a que la enzima no dispone de sitios activos para actuar como catalizadora.

Muchas enzimas requieren de otras moléculas no proteicas para poder funcionar correctamente, y entre estas podemos encontrarnos: a) los **Cofactores**: son iones inorgánicos como el Magnesio (Mg^{2+}), el Zinc (Zn^{2+}) y el Hierro (Fe^{2+}) que se unen temporalmente a ciertas enzimas y son esenciales para su función y, b) las **Coenzimas**: también se unen temporalmente y actúan como transportadores de grupos funcionales. Las coenzimas no suelen ser específicos a un solo tipo de enzima, sino que pueden unirse a muchos tipos.

Enzimas y medio ambiente

Para finalizar este apartado hablaremos muy brevemente de las enzimas y su medio ambiente, ya que estas moléculas son especialmente sensibles a la temperatura y al pH. Respecto al pH cabe decir que influye tanto en la velocidad con la que se lleva a cabo una reacción catalizada por una enzima, como en el grado de actividad de ésta. Por lo que se refiere a la temperatura, en general un aumento de ésta produce un aumento en la velocidad de una reacción catalizada. No obstante, temperaturas muy elevadas inactivan a las enzimas.

Clasificación de las enzimas

Las enzimas pueden clasificarse en seis tipos diferentes en función de la reacción química que catalizan.

Transferasas: La función de estas enzimas es transferir radicales de un sustrato a otro sin que estos queden libres en ningún momento.

Oxidoreductasas: Catalizan reacciones de oxidación o reducción del sustrato. Dentro de este grupo nos encontramos con:

- Deshidrogenasas: La función de estas enzimas es separar átomos de hidrógeno de los sustratos.
- Oxidasas: Estas enzimas oxidan el sustrato, cuando aceptan electrones.

Ligasas: Catalizan la unión de moléculas o grupos con la energía proporcionada por la desfosforilazión de la ATP.

Hidrolasas: Estas enzimas se encargan de romper enlaces e introducir radicales de –H y –OH.

Isomerasas: La función de estas enzimas es cambiar la posición de un grupo de la molécula a otra parte de ésta.

Liasas: Separan grupos sin intervención de agua y, generalmente originan enlaces dobles en la molécula, o bien añaden grupos a moléculas que tienen enlaces dobles y que posteriormente los pierden.

1.3. Ácidos nucleicos

Concepto y funciones de los Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos (ADN y ARN) son grandes moléculas formadas por nucleótidos, y realizan dos funciones principales en los seres vivos. Por un lado, desarrollan un papel esencial en la transmisión de la información genética, ya que, la información contenida en ellos es transcripta y luego traducida a las proteínas. Y en segundo lugar, realizan funciones esenciales en el metabolismo celular.

A modo de síntesis podemos decir que los **ácidos nucleicos** están formados por nucleótidos y se encuentran especializados tanto en el almacenamiento, como en la transmisión de la información genética.

Los nucleótidos

Los nucleótidos son las moléculas que constituyen las ácidos nucleicos. Los nucleótidos son moléculas formadas por tres subunidades claramente diferenciadas: (1) un grupo fosfato; (2) un azúcar de 5 carbonos (pentósido) y, (3) una base nitrogenada.

Las moléculas que se encuentran formadas por un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y por una base nitogenada se denominan nucleósidos. Cuando se añade un grupo fosfato a un nucleósido la molécula pasa a llamarse nucleótido.

Los nucleótidos no son todos iguales, sino que difieren entre sí tanto por el tipo de azúcar, como por las bases nitrogenadas que presentan. Respecto al azúcar, cabe decir que es una pentosa y existen dos tipos diferentes. Por un lado tenemos la **ribosa**, que es el azúcar en los nucleótidos que forma el ARN y en segundo lugar tenemos la **desoxirribosa**, tipo de azúcar que forma el ADN. Estos azúcares pentósidos se distinguen en relación al átomo de carbono de la posición C-2′ de su estructura, de tal forma que la ribosa presenta un grupo hidroxilo (OH) mientras que la desoxirribosa muestra un átomo de hidrogeno en la posición C-2′.

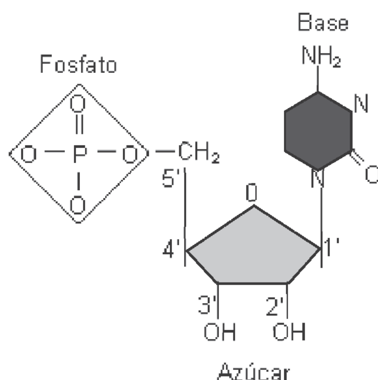


Figura 9. Nucleótido compuesto por un grupo fosfato, un azúcar con 5 carbonos y una base nitrogenada.

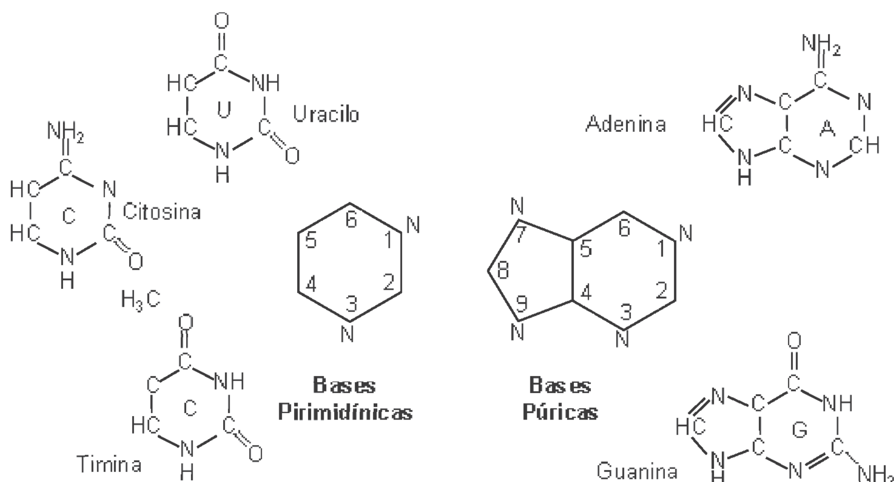


Figura 10. En la figura se muestra los cinco tipos diferentes de bases nitrogenadas que constituyen los sillares de construcción de los ácidos nucleicos. Dos de estas bases son la adenina (A) y la guanina G) que se conocen como purinas (su estructura está conformada por un anillo doble de nueve lados) y, las otras tres, citosina (C), timina (T) y uracilo (U) se conocen como pirimidinas (su estructura se encuentra conformada por un anillo de seis lados).

En cuanto a las bases nitrogenadas podemos decir que están compuestas por carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno. En los nucleótidos existen cinco tipos diferentes de bases nitrogenadas que constituyen los sillares de construcción de los ácidos nucleicos. Dos de estas bases son la adenina (A) y la guanina G) que se conocen como purinas (su estructura está conformada por un anillo doble de nueve lados) y, las otras tres, citosina (C), timina (T) y uracilo (U) se conocen como pirimidinas (su

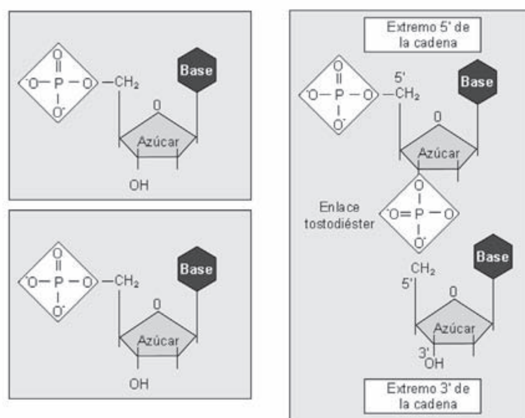
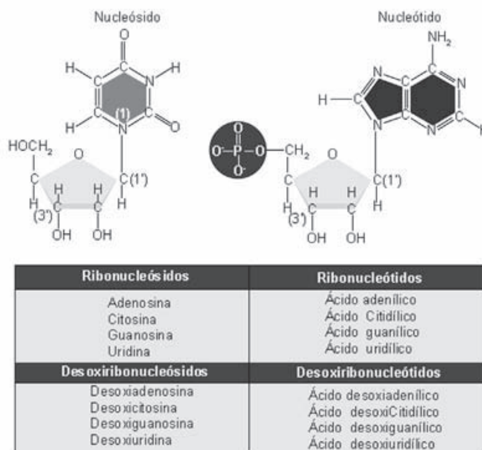


Figura 11. Podemos observar la unión de los nucleótidos en la formación de los ácidos nucleicos.

estructura se encuentra conformada por un anillo de seis lados). La adenina, la guanina y la citosina se encuentran tanto en el ADN como en el ARN, mientras que la timina se encuentra sólo en el ADN y el uracilo en el ARN.



Ribonucleósidos	Ribonucleótidos
Adenosina Citosina Guanosina Uridina	Ácido adenílico Ácido Citidílico Ácido guanílico Ácido uridílico
Desoxiribonucleósidos	**Desoxiribonucleótidos**
Desoxiadenosina Desoxicitosina Desoxiguanosina Desoxiuridina	Ácido desoxiadenílico Ácido desoxiCitidílico Ácido desoxiguanílico Ácido desoxiuridílico

Figura 12. En la conformación de la estructura de un nucleótido, debemos tener presente que la base nitogenada se une al átomo C-1′ del azúcar a través del átomo N-1 en el caso de las bases pirimidínicas y mediante el átomo N-9 en el caso de las bases púricas. Por lo que se refiere al grupo fosfato, éste se une al azúcar a los carbonos ubicados en las posiciones 2, 3 o 5. No obstante, lo más habitual es que el fosfato se una al átomo C-5′ de la pentosa. Las moléculas formadas por un azúcar y por una base nitrogenada se denominan Nucleósidos. En función del tipo de azúcar (ribosa o desoxirribosa) serán ribonucleósidos o desoxiribonucleósidos, respectivamente (adaptada de Klug y rol., 2006).

Llegados a este punto, cabe preguntarse sobre la unión de los nucleótidos para formar largas cadenas de polinucleótidos que constituirán la estructura básica de los ácidos nucleicos. La unión de los nucleótidos se lleva a cabo mediante enlaces fosfodiéster C-3'-C-5' (3'-5'). De esta forma, el grupo fosfato de un nucleótido se une al azúcar de otro nucleótido en la posición C-3'. Teniendo presente que el grupo fosfato de cada nucleótido se encuentra unido a su azúcar a través de la posición C-5', al unirse dos nucleótidos nos encontraremos al fosfato entre los átomos C-3' y C-5'.

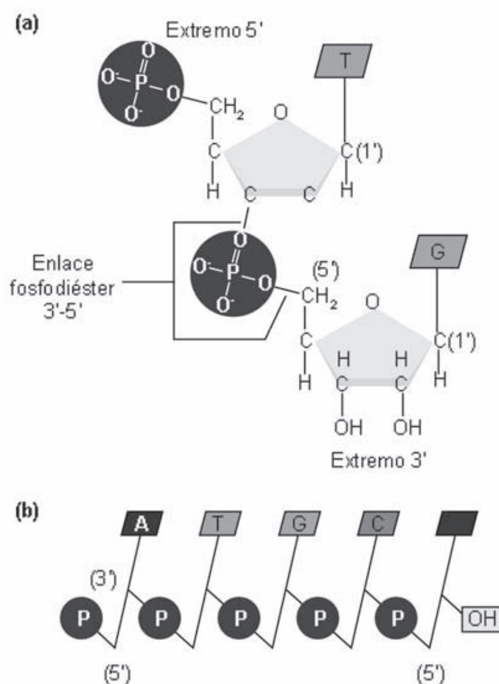


Figura 13. (a) La unión de los nucleótidos se lleva a cabo mediante enlaces fosfodiéster. (b) Las cadenas largas de nucleótidos reciben el nombre de polinucleótidos. Se puede observar en la figura un esquema de la unión de 5 nucleótidos para formar una cadena (adaptada de Klug y col., 2006).

Cuando se unen dos nucleótidos, tenemos una molécula denominada dinucleótido. Cuando son tres los nucleótidos que se unen el resultado es un trinucleótido. Cuando son largas cadenas de nucleótidos los que se unen la molécula resultante es un polinucleótido.

A modo de síntesis podemos decir que l**os nucleótidos** son las moléculas que constituyen las ácidos nucleicos y están conformados por un grupo fosfato, un azúcar de 5 carbonos y una base nitrogenada.

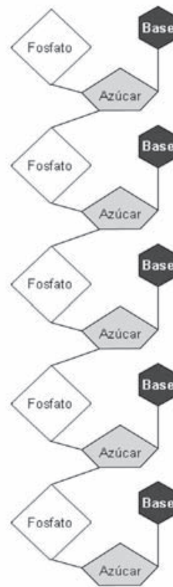


Figura 14. Esquema de la formación de un polinucleótido.

La energía ATP

Los nucleótidos están implicados en muchas funciones, pero una de las más importantes es actuar como transportadores de energía química. Entre ellos destacan la adenosina trifosfato, también conocido como ATP, y la guanosina trifosfato, o GTP. Ambas moléculas son críticas como portadores de energía en los mecanismos biológicos.

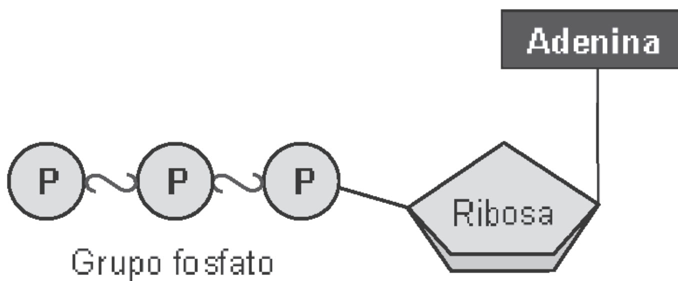


Figura 15. Molécula de Adenosina trifosfato (ATP) compuesta por tres grupos fosfato, ribosa y Adenina.

El ATP o adenosina trifosfato es una molécula orgánica encargada de acumular energía. El ATP está constituido por una purina (la adenina), un azúcar (la ribosa) y tres grupos fosfato. La energía que se necesita para llevar a cabo las funciones biológicas, suele almacenarse en los grupos fosfatos y se libera cuando uno o dos de los fosfatos se separan de la molécula de ATP. En el caso de que se pierda un fosfato, es decir, queden dos en la molécula de ATP obtenemos la molécula de adenosina difostato o **ADP;** cuando se pierden dos fosfatos y, por lo tanto, resta uno en la molécula obtenemos la adenosina monofosfato o **AMP.**

Como hemos visto hasta ahora el ATP es la molécula encargada de proporcionar energía para que se puedan llevar a cabo diferentes reacciones biológicas. No obstante, el funcionamiento de la molécula no sigue siempre el mismo patrón para todas las reacciones. En el caso de requerir energía para trabajos celulares o síntesis químicas, el ATP se convierte por hidrólisis en ADP más fosfato inorgánico y libera la energía acumulada. Cuando se necesita energía para llevar a cabo reacciones de catabolismo o fotosíntesis, el ADP se ha de convertir en ATP aplicando energía y, esta molécula se convierte en el principal portador de energía para liberarse en el momento en que se necesite para las diferentes actividades celulares.

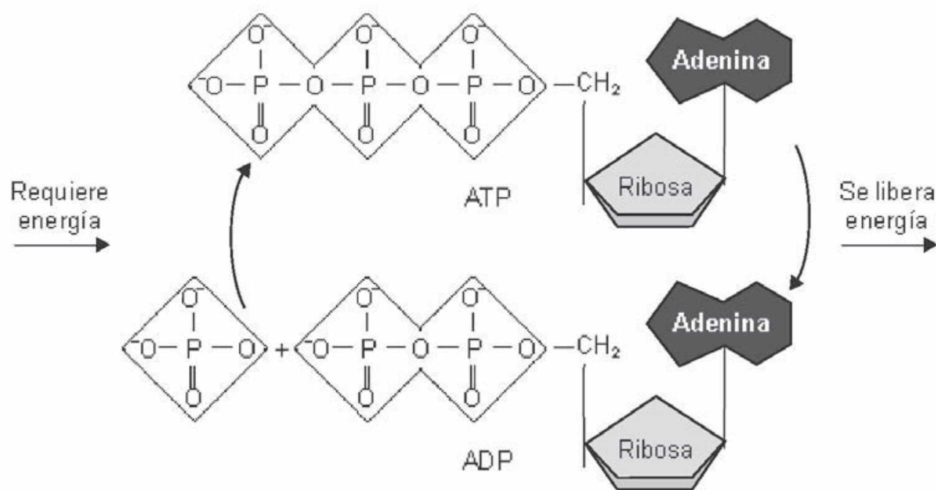


Figura 16. En la figura se muestra los procesos para la liberación y la acumulación de energía. En el caso de requerir energía el ATP se convierte por hidrólisis en ADP más fosfato inorgánico y libera la energía acumulada. Cuando se necesita energía el ADP se ha de convertir en ATP aplicando energía y, esta molécula se convierte en el principal portador de energía para liberarse en el momento en que se necesite para las diferentes actividades celulares (adaptada de Del Abril y col., 2001).

Tipos de ácidos nucleicos: el ADN y el ARN

Como se ha mencionado anteriormente, existen dos tipos de ácidos nucleicos: el ADN o ácido desoxirribonucleico y, el ARN o ácido ribonucleico. Vamos a comentar las principales características en relación a su estructura y funciones.

El ácido desoxirribonucleico o ADN

El ácido desoxirribonucleico o ADN es la molécula del organismo encargada de guardar la información hereditaria, es decir, la información que pasará de generación en generación.

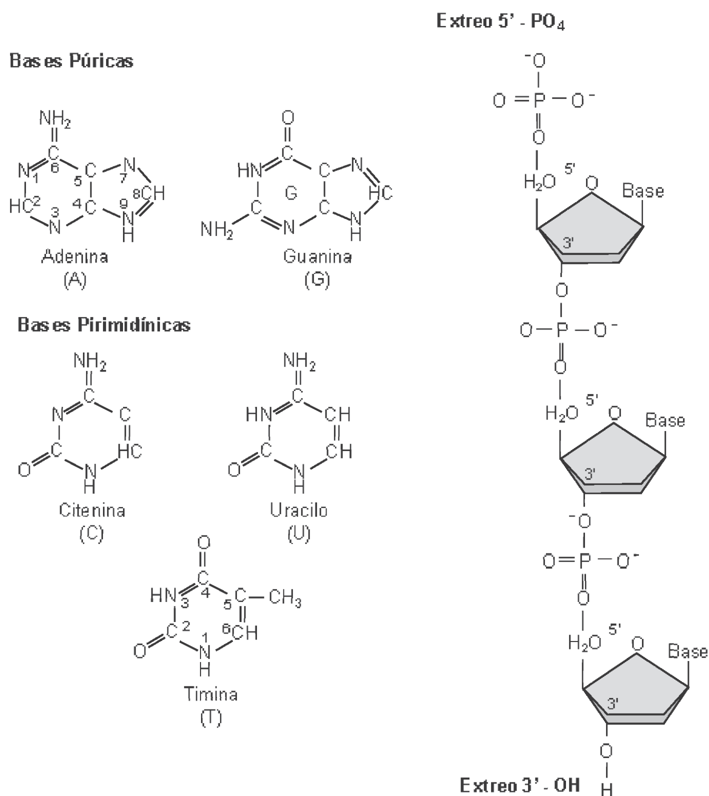


Figura 17. En la conformación del ADN nos encontramos bases púricas (adenina y guanina) y bases pirimidínicas (citosina y timina). Los diferentes nucleótidos se unen entre sí formando cadenas que constituirán los ácidos nucleicos. En el caso del ADN tendremos dos cadenas antiparalelas y en el caso del ARN una sola cadena. La forma de unirse los nucleótidos es la siguiente: el grupo fosfato de un nucleótido se une al azúcar (ribosa en el ARN y desoxirribosa en el ADN) de otro nucleótido (adaptada de Del Abril y col., 2001).

La estructura de esta molécula esta compuesta por dos cadenas de nucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T), unidas una sobre la otra, adquiriendo forma de doble hélice. Tal como hemos visto anteriormente, los nucleótidos que componen el ADN, están unidos a través de un tipo de enlace denominado "fosfodiester".

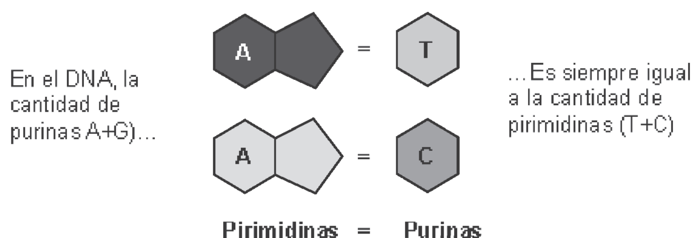


Figura 18. El emparejamiento específico entre las bases adenina y timina y citosina y guanina es el fundamento del principio de complementariedad. En los años cincuenta el equipo de investigadores de Erwin Chargaff establecieron la cuantía de las cuatro bases nitogenadas en diferentes fuentes, entre ellas en el ser humano. Estos investigadores mostraron que la suma de pirimidinas (T+C) es igual a la suma de purinas (A+G). No obstante, el porcentaje de A+T no era necesariamente el mismo que el porcentaje de G+C.

Las dos cadenas de nucleótidos que conforman la molécula de ADN se encuentran unidas mediante las bases (a través de la formación de puentes de hidrogeno), quedándose como esqueleto de la doble hélice los azúcares-fosfatos. Un aspecto muy importante que hay que tener en cuenta, es que estas bases nitrogenadas no se aparean de cualquier manera, sino que lo hacen siempre en el siguiente orden: la adenina se aparea sólo con la timina y, la citosina únicamente con la guanina. A este emparejamiento específico se le conoce como "principio de complementariedad", que representa la afinidad química entre la unión de las bases nitrogenadas aportada por los puentes de hidrogeno (2 puentes de hidrógeno entre Adenina y Timina y 3 entre Guanina y Citosina).

En las células eucariotas el ADN se encuentra situado en el núcleo celular, y suele estar asociado a diferentes proteínas entre ellas las nucleoproteínas y las proteínas no histónicas. Hemos de tener presente, que la cantidad de ADN que se encuentra en una sola célula humana es muy extenso, si se expandiera en una hebra única mediría casi 2 metros de largo. Por este motivo, para que el ADN quepa dentro del núcleo necesita estar muy compactado. En el caso de las células procariotas, como no tienen núcleo, el ADN suele disponerse normalmente en una sola hebra en forma circular.

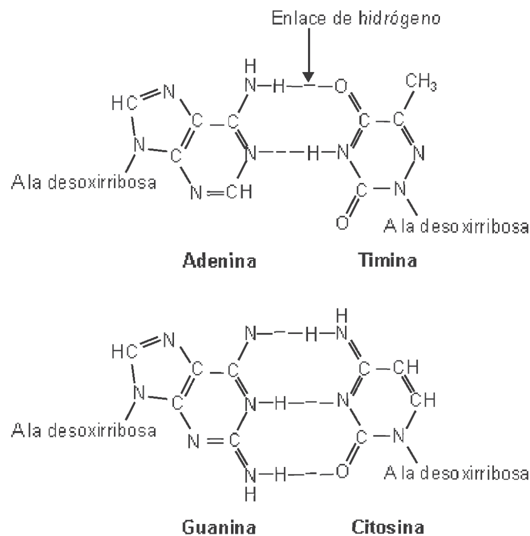


Figura 19. El principio de complementariedad establece que la adenina se une a la timina, mientras que la guanina lo hace con la citosina (adaptada de Klug y col., 2006).

En definitiva, el **ácido desoxirribonucleico** o ADN es la molécula del organismo encargada de guardar la información hereditaria. Esta compuesta por dos cadenas de nucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T), en forma de doble hélice. Las bases nitrogenadas se aparean según el principio de complementariedad, la adenina se aparea sólo con la timina y, la citosina únicamente con la guanina.

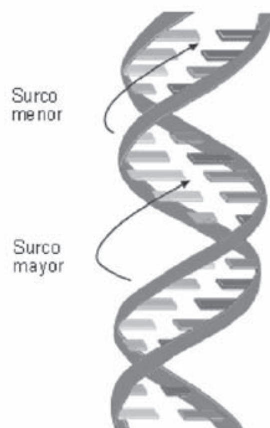


Figura 20. En cualquier segmento de la molécula de ADN, es posible observar un surco mayor y un surco menor que se alternan a lo largo del eje.

Al igual que en las proteínas, en el ADN también se encuentran diferentes niveles de estructura: (1) estructura primaria o secuencia de nucleótidos; (2) estructura secundaria o doble hélice y, (3) estructura terciaria o ADN compactado. A continuación vamos a ver cada uno de estos niveles con más detalle.

- **ESTRUCTURA PRIMARIA O SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS:** La estructura primaria del ADN está constituida por la secuencia de nucleótidos en una sola cadena. Esta cadena presenta una estructura que es la misma para todos, un esqueleto de fosfopolidesoxirribosa y una secuencia de bases nitrogenadas. No obstante, si existe una diferencia a la hora de transmitir la información y ésta radica en la distinta secuencia de las bases nitrogenadas, es decir, la secuencia de nucleótidos presenta un código, que muestra una información u otra en función del orden de las bases.
- **ESTRUCTURA SECUNDARIA O DOBLE HÉLICE:** Este nivel de estructura fue propuesta por James Watson y Francis Crick (1953) y, hace referencia a la disposición en el espacio de las dos cadenas de nucleótidos en forma de doble hélice. Cada una de las cadenas se dispone de forma antiparalela (la orientación C-5'-C-3' va en sentido contrario en las dos cadenas), además, tal como hemos visto, se sigue

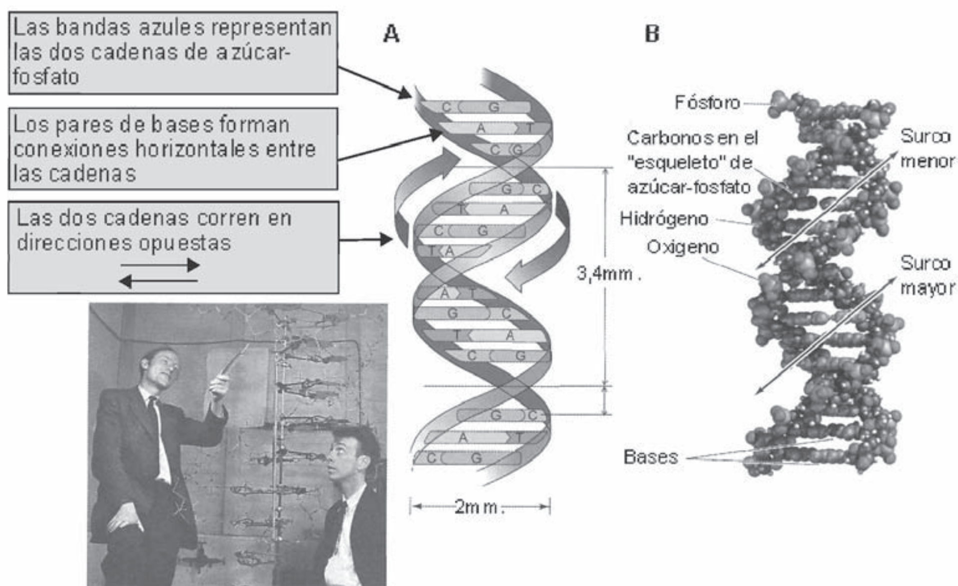


Figura 21. En la parte izquierda de la imagen (A) se puede observar el esquema del modelo propuesto por Watson y Crick en 1953. En la parte derecha de la imagen (B) se muestra una reconstrucción molecular computerizada de la doble hélice (adaptada de Purves y col., 2001).

el principio de complementariedad de tal forma que cuando en una cadena encontramos adenina, en la otra encontramos timina y, cuando en una encontramos guanina en la otra aparecerá citosina. Las bases púricas (adenina y guanina) se unen con las pirimidínicas (citosina y timina) mediante puentes de hidrogeno (tres entre la guanina y la citosina y dos entre la adenina y timina). La doble hélice del ADN es bastante estable en estado natural, pero si por diferentes circunstancias llega a los 100°C, las dos cadenas se separan y se produce la **desnaturalización del ADN.** Si posteriormente disminuye la temperatura las dos cadenas vuelven a unirse y da como resultado la **renaturalizacón del ADN**. Las dos cadenas se encuentran enrolladas alrededor de un eje central, formando una doble hélice enrollada hacia la derecha (dextrógira). El diámetro de la doble hélice es de 20 Å (2,0 nm). Estas cadenas se encuentran unidas de forma helicoidal permitiendo que entre los residuos nucleotídicos haya una distancia de 3,4 Å. Entre residuo y el siguiente la cadena gira 36° de tal forma que la estruc-

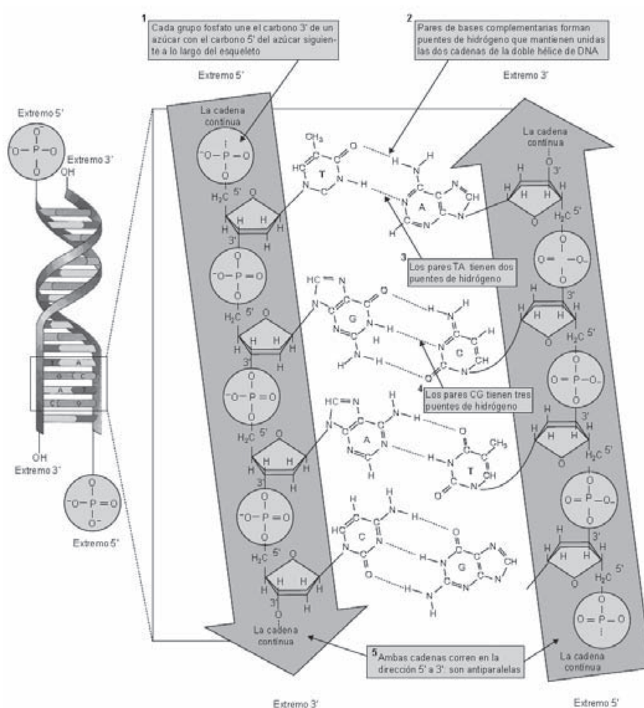


Figura 22. Estructura de la doble hélice del ADN formulada por Watson y Crick. En la figura es posible observar que las dos cadenas son antiparalelas. De esta forma la orientación C-5'-C-3' va en sentido contrario (extremo 5' - extremo 3'). Entre las bases nitogenadas se establecen atracciones electrostáticas débiles (puentes de hidrogeno). La guanina forma tres puentes de hidrogeno con la citosina, mientras que la adenina forma dos puentes con la timina (adaptada de Purves y col., 2001).

tura se repite cada 34 Å. Es decir, cada vuelta completa de la hélice contiene 10 bases.

En la doble hélice del ADN pueden observarse surcos mayores y menores que se van alternando a lo largo del eje.

– **ESTRUCTURA TERCIARIA O ADN COMPACTADO:** Como hemos mencionado anteriormente, dentro del núcleo de las células eucariotas se encuentra una gran cantidad de ADN y para que este pueda disponerse en él, necesita estar muy compactado. Es por ello, que el ADN en este nivel de estructura se enrolla sobre si mismo y forma una especie de superhélice gracias a unas enzimas denominadas ADN-topoisomerasas II. Esta disposición de superhélice presenta dos ventajas: Primero de todo, consigue reducir la longitud del ADN, y esto proporciona estabilidad a la molécula; y en segundo lugar, facilita el proceso de duplicación.

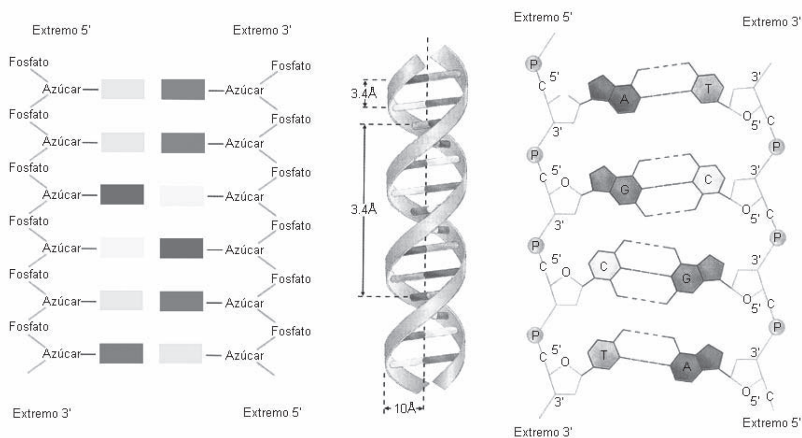


Figura 23. Estructura del ADN. En la figura de la izquierda podemos ver la representación esquemática de las dos cadenas que conforman el ADN. Obsérvese el sentido de las cadenas. Una de las cadenas tiene un sentido de 5’ a 3’ y la otro de 3’ a 5’. De este modo, una de las cadenas termina con un grupo hidroxilo en el extremo 3’ y la otra lo hace con un grupo fosfato en el extremo 5’. Se trata de cadenas antiparalelas. En la figura del medio, podemos observar un trozo de la doble cadena helicoidal. Su diámetro es de 20 Å. Estas cadenas se encuentran unidas de forma helicoidal permitiendo que entre los residuos nucleotídicos haya una distancia de 3,4 Å. Entre residuo y el siguiente la cadena gira 36° de tal forma que la estructura se repite cada 34 Å. Es decir, cada vuelta completa de la hélice contiene 10 bases. En la figura de la derecha, se representan las dos cadenas unidas mediante las bases nitrogenadas a través de puentes de hidrogeno (dos entre la adenina y la timina y tres entre la citosina y la guanina). (Adaptada de Del Abril y col., 2001).

El ácido ribonucleico o ARN

El ácido ribonucleico o ARN es un ácido nucleico compuesto por la unión de nucleótidos formando una larga cadena. Cada nucleótido que conforma el ARN está compuesto por un grupo fosfato, una pentosa (la ribosa) y las siguientes bases nitrogenadas: guanina, citosina, adenina y uracilo. Por tanto, difiere del ADN en el azúcar (ribosa en lugar de desoxirribosa) y en la ausencia de timina entre sus bases nitrogenadas. No obstante, los nucleótidos que componen el ARN, también están unidos a través de enlaces fosfodiéster como en el caso del ADN.

A diferencia del ADN, el ARN está compuesto por una sola cadena de nucleótidos. No obstante, se ha de tener presente que en algunas ocasiones las moléculas de ARN se pliegan adquiriendo una estructura tridimensional con zonas de doble cadena de pares de bases.



Figura 24. Representación esquemática de una cadena de ARN.

En general, podemos decir que el ARN tiene como **función principal** la de servir como intermediario de la información que lleva el ADN en forma de genes y la proteína final codificada por esos genes. No obstante, veremos que existen diferentes tipos de ARN con funciones claramente diferenciadas.

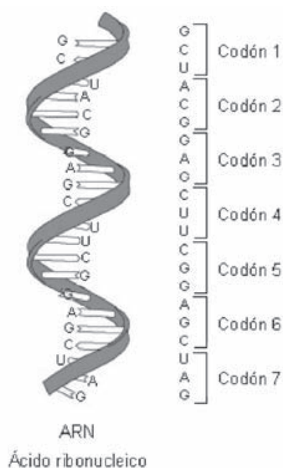


Figura 25. Representación esquemática de una cadena de ARN y su organización en base a codones (conjuntos de tres bases de la secuencia de ARN que especifican un aminoácido específico).

Éste tipo de ácido nucleico se origina como copia complementaria de una de las dos cadenas de ADN. El proceso en el que se sintetiza el ARN a partir del ADN se denomina transcripción.

El ARN no sólo se encuentra en células eucariotas y procariotas sino que también se halla en muchos tipos de virus.

A modo de síntesis podemos decir que e**l ácido ribonucleico** o ARN está constituido por una pentosa, la ribosa, y las siguientes bases nitrogenadas: guanina, citosina, adenina y uracilo.

Además, el ARN puede clasificarse en diferentes tipologías en función de su estructura y en función del papel que desempeñe en la célula: (1) ARN mensajero; (2) ARN de transferencia; (3) ARN ribosómico y, (4) ARN nuclear. A continuación vamos a analizar cada uno de ellos.

1. **ARN mensajero (ARNm)**

Este tipo de ARN es lineal y su principal función es transmitir la información que se encuentra en el ADN y transportarla a los ribosomas, para que se pueda poner en marcha la síntesis de proteínas durante el proceso de traducción.

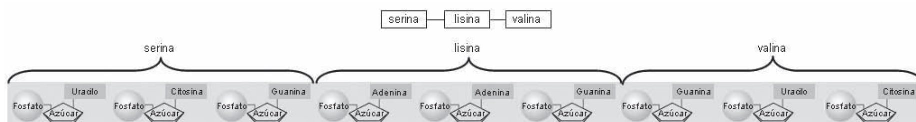


Figura 26. Representación esquemática de una molécula de ARN mensajero. La función del mensajero es la de transportar la información genética. El ARNm se sintetiza a partir de la copia de un trozo (gen) de una cadena de ADN. A partir de aquí (después de todos los procesos de maduración que experimenta), el ARNm sale del núcleo para poner en marcha el proceso de traducción de la información genética al lenguaje de las proteínas: los animoácidos. De esta forma el ARNm codifica la información necesaria para saber qué aminoácidos y en que secuencia se unirán para la formación de un polipéptido.

Durante el proceso de transcripción se sintetiza en ARN mensajero a partir de un molde de ADN. Como resultado de este proceso surge una molécula de ARN mensajero complementaria a la secuencia del gen de una de las dos hebras de la molécula de ADN. De este modo, al tratarse de una molécula que se sintetiza a partir de un trozo (gen) de una de las cadenas de la molécula de ADN es lógico pensar que su longitud varíe en función de la proteína codificada y del gen que actúa como molde de la transcripción del mensajero.

2. **ARN de transferencia (ARNt)**

Esta tipología de ARN no es completamente lineal y se encuentra en el citoplasma de la célula. Su principal función es transportar aminoácidos específicos hasta

los ribosomas para que se lleve a cabo la síntesis de las proteínas durante el proceso de traducción. Por su estructura tridimensional, este tipo de ARN presenta la peculiaridad de poseer tramos en los que su forma corresponde a una doble cadena (al plegarse la molécula sobre sí misma para formar zonas de pares de bases) y otras zonas en la que su forma es lineal.

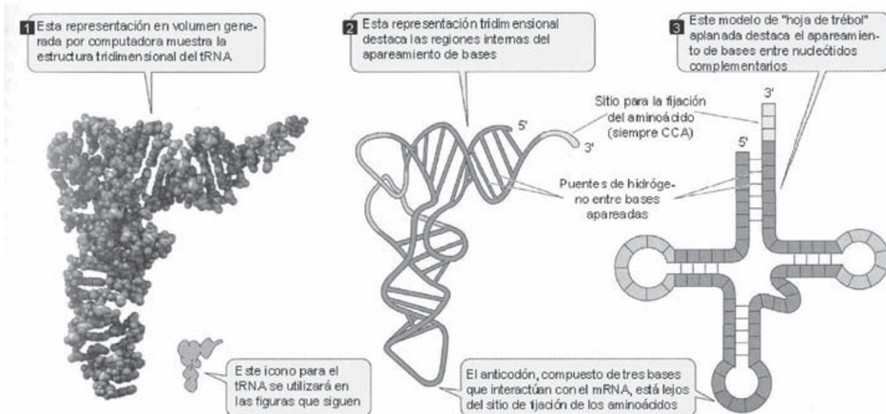


Figura 27. (1) Representación molecular computerizada del ARN de transferencia. (2) Representación esquemática tridimensional del ARN de transferencia. (3) Modelo del ARN de transferencia (adaptada de Purves y col., 2001).

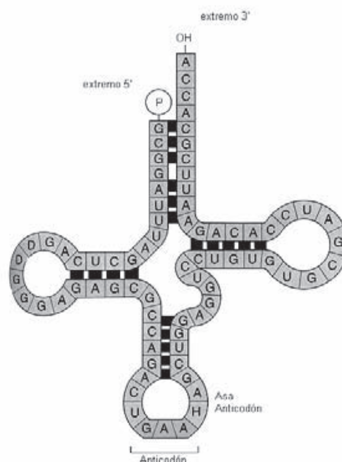


Figura 28. ARN de transferencia. En la parte inferior de la imagen se observa el anticodón, que es la secuencia de tres nucleótidos complementada por una secuencia del ARNm. En la parte superior 3' es el lugar donde se une un aminoácido específico (adaptada de Purves y col., 2001).

En el ARNt se distingue un brazo en la que aparece una secuencia de tres nucleótidos, denominada **anticodon** que se complementa con una secuencia del ARNm, denominada **codon**. En el brazo opuesto, en el extremo 3' de la cadena, se une un **aminoácido específico** predeterminado por la secuencia de anticodon. Además de los nucleótidos básicos que forman el ARN (adenina, guanina, citosina y uracilo), se encuentran otros con bases modificadas cuya función es generar puntos de apertura en la hélice, produciendo bucles.

3. **ARN ribosómico (ARNr):**

Este tipo de ARN es el que constituye los ribosomas. Al igual que el ARNt también presenta la peculiaridad de poseer dos niveles de estructura (primaria y secundaria) en su forma. Al estar asociado a las proteínas ribosómicas, genera una estructura que permite a los ribosomas albergar al ARNm y al ARNt.

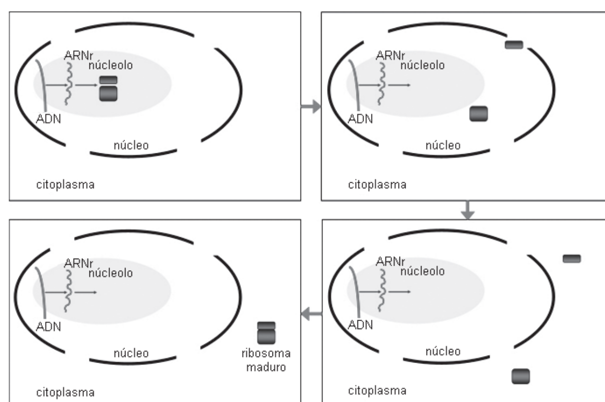


Figura 29. ARN ribosómico. Esta molécula de ARN es esencial para la conformación de los ribosomas que permanecerán en el citoplasma celular para la síntesis de proteínas. Obsérvese en la figura las diferentes fases en la síntesis de las subunidades de un ribosoma a partir de ARNr y en su proceso de maduración.

4. **ARN nuclear (ARNn):** Este último tipo de ARN se localiza en el núcleo de las células eucaritotas, y su función principal es ser el precursor de los distintos tipos de ARN. No obstante, existen otros tipos de ARN como el ARN telomerasa (implicado en la replicación del ADN), el ARN de interferencia corto, el ARN antisentido, etc.

2. Mitosis y meiosis

Cada especie contiene un número específico de cromosomas denominado el número diploide (2n). Por lo que se refiere al ser humano, éste dispone de un número diploide de 46 (es decir, cada célula contiene 23 pares de cromosomas en el interior de su núcleo). En apartados posteriores se describirá con un mayor detalle la organización del material genético en los cromosomas.

A parir de la división celular es posible estudiar la distribución y copia de la información genética. En la mitosis, se parte de una célula diploide para obtener dos células hijas diploides. En este tipo de división celular los cromosomas se han de duplicar y han de distribuirse correctamente para que las células hijas contengan una dotación diploide de cromosomas (2n). En la meiosis, por el contrario, se obtendrán células con una dotación haploide de cromosomas (n).

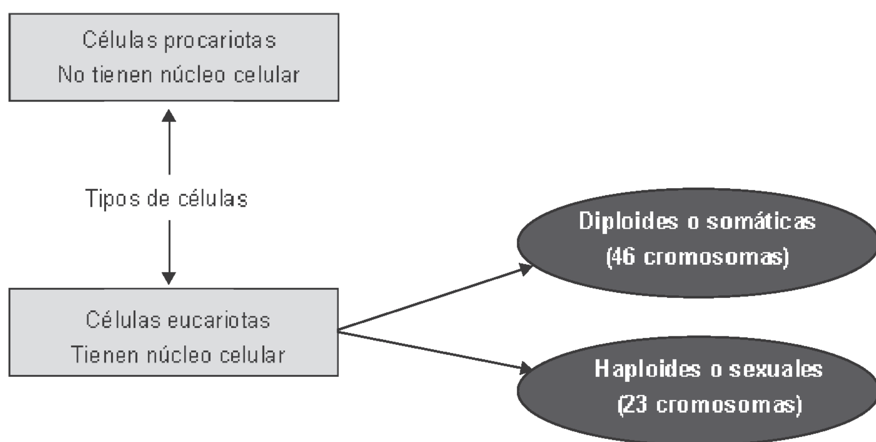


Figura 30. Clasificación de los tipos de célula. Existen dos tipos diferentes de células: las procariotas, que son aquellas que no tienen un núcleo celular diferenciado y, las eucariotas, que si lo tienen. Respecto a las eucariotas, cabe decir que en todos aquellos organismos pluricelulares con este tipo de células existen a su vez dos tipos de células: las células diploides o también conocidas como células somáticas, son las que constituyen la estructura de nuestro organismo y tienen dos pares de cromosomas; y, las células haploides o también conocidas como células sexuales, que corresponderían al óvulo de la mujer y al espermatozoide del hombre y, que poseen sólo un único ejemplar de cada cromosoma. Por tanto, las células diploides (2n) tendrán un total de 46 cromosomas (23 procedentes del padre y 23 procedentes de la madre), y las haploides (n) tendrán un total de 23 cromosomas. Haciendo referencia a esta última clasificación celular, diploide y haploide, se pueden distinguir dos tipos de reproducción celular: la mitosis y la meiosis. Ambos procesos los veremos a continuación y de forma detallada ya que constituyen el eje central de este capítulo.

La vida de las células, es muy parecida a la de los seres vivos en cuanto que nacen, crecen, se diferencian y se reproducen o mueren. En cuanto a la reproducción de las células, hay que tener presente que ésta es diferente en función de si la célula que se reproduce es diploide o haploide, ya que el proceso reproductivo de cada una de ellas es diferente. En este apartado veremos primeramente la reproducción de las células diploides conocida como mitosis y, finalizaremos el punto con la reproducción de las células haploides denominada meiosis.

2.1. La Mitosis

La reproducción celular, conocida como mitosis, es el proceso celular por el cual de una célula diploide se obtienen dos células diploides hijas. No obstante, para poder llegar a este estadio la célula ha tenido que madurar anteriormente, es decir, ha teni-



Figura 31. Las histonas son un tipo de proteínas que se encuentran unidas al ADN y cuya función principal es permitir que este pueda condensarse de una forma ordenada. El proceso de condensación es aquel por el cual el ADN va enrollándose sobre si mismo para disminuir su longitud. Este proceso tiene diferentes niveles de organización en el que el más básico y elemental es el que se alcanza de la unión entre el ADN y las histonas dando lugar a una estructura denominada nucleosoma y, el más complejo es el que acaba dando lugar al cromosoma metafásico cómo resultado de sucesivos procesos de plegamiento de niveles inferiores (adaptada de Del Abril y col., 2001).

do que pasar un determinado tiempo hasta que ésta ha podido duplicar su contenido para poder entrar en división mitótica.

La mitosis es una de las etapas que constituyen el ciclo celular o ciclo vital de una célula y se define como el tiempo que transcurre desde que una célula nace hasta que se divide y crea células nuevas. En el ciclo celular se distinguen tres etapas: (a) la interfase, (b) la mitosis o división celular y (c) la citocinesis.

Antes de que una célula eucariota pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente, debe duplicar su ADN, sintetizar histonas y otras proteínas asociadas con el ADN de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelas para las dos células hijas y ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis.

A continuación vamos a analizar cada etapa del ciclo celular de forma individual y detallada.

A) LA INTERFASE: Como vimos anteriormente, en esta etapa se diferencian tres fases: **G_1, S y G_2** [del inglés, gap 1 (G1), gap 2 (G2) y synthesis (S)].

- **Fase G_1:** Esta fase va desde el nacimiento de la célula hasta que ésta llega a la fase S. En este período se produce la síntesis de ARNm y de proteínas. La duración de esta fase es muy variable, puede ir desde horas a días o incluso años, y depende básicamente del tipo de célula. Al llegar al final de la fase **G_1**, puede darse un fenómeno conocido como "**punto de restricción**" que provoca que la célula pase inevitablemente a la fase S y acabe completando el resto de fases hasta llegar a reproducirse. No obstante, el punto de restricción no se manifiesta en todas la células, debido a que hay casos en que antes de llegar a este punto, en algunas células se manifiestan genes concretos que provocan que las células se transformen en células especializadas dando lugar al proceso de **diferenciación celular.** En este caso, las células entran en lo que se conoce como la fase **G_0**.
- **Fase S:** Esta fase podemos considerarla como la más interesante de todas debido, a que en ésta se produce la replicación del ADN. Por tanto, cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátidas idénticas (cada una de ellas con una molécula de ADN). En este periodo continúan sintetizándose tanto el ARNm como diferentes proteínas.
- **Fase G_2**: Es el intervalo entre la duplicación de los cromosomas y el comienzo de la mitosis. En esta fase empieza la síntesis de ADN, por tanto, las células contienen el doble de ADN que en la fase **G_1**. En este período todavía sigue la síntesis de ARNm y proteínas. Esta fase puede darse por finalizada cuando se observa que los cromosomas empiezan a condensarse al inicio de la mitosis.

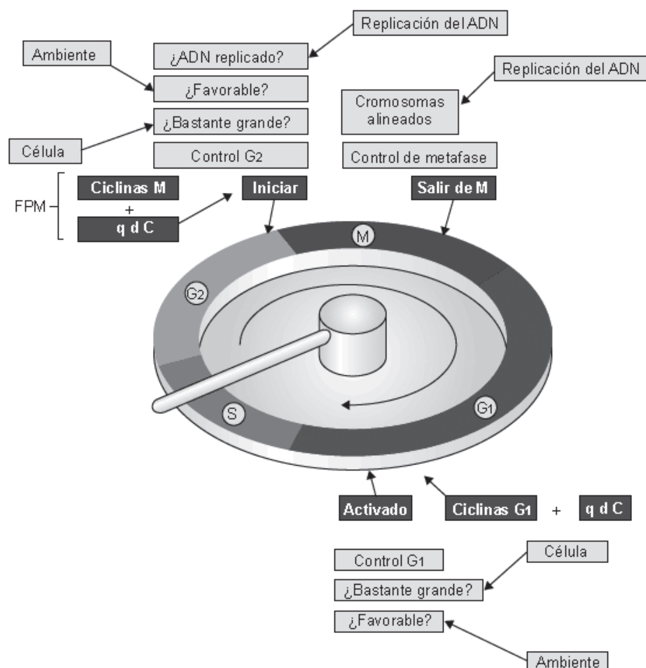


Figura 32. La imagen representa el ciclo celular, concretamente se describen tanto la mitosis como los tres intervalos del período preparatorio o interfase. Antes de que una célula eucariótica pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente, debe: **(1)** duplicar su ADN, **(2)** sintetizar histonas y otras proteínas asociadas con el ADN de los cromosomas, **(3)** producir una reserva adecuada de orgánulos para las dos células hijas, y **(4)** ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis. Estos procesos preparatorios ocurren durante la interfase, en la cual, a su vez, se distinguen tres etapas: G_1, S y G_2. En la fase G_1 las moléculas y estructuras citoplasmáticas aumentan en número. Durante la fase S, los cromosomas se duplican. En la fase G_2 comienza la condensación de los cromosomas y el ensamblado de las estructuras especiales requeridas para la mitosis y la citocinesis. Durante la interfase, existe una serie de puntos críticos que controlan el ciclo de la célula. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto la gran importancia que tienen un tipo de proteínas, las ciclinas (tanto las implicadas en la iniciación de la fase S –ciclinas G_1– como las implicadas en el comienzo de la fase mitótica –ciclinas M–). Éstas activan a las proteinquinasas dependientes de las ciclinas (qdC) (adaptada de Del Abril y col., 2001).

De forma añadida, durante la interfase un conjunto de microtúbulos cruciales para diferentes procesos de la interfase se comienzan a visualizar fuera del núcleo.

Los microtúbulos radian hacia el citoplasma de la célula desde un centro organizador conocido como centroplasma (normalmente, localizado cerca de la envoltura nuclear).

B) MITOSIS O DIVISIÓN CELULAR (Fase M): La mitosis es el proceso por el cual una célula madre se divide en dos células hijas, teniendo cada una de ellas la misma dotación cromosómica. En el proceso de la mitosis se pueden distinguir cinco fases diferentes: (1) profase, (2) prometafase, (3) metafase, (4) anafase y, (5) telofase. En estas fases lo que predomina es la manipulación del ADN para poder separarlo posteriormente en el momento de la división y, que haya el mismo contenido en cada una de las células hijas.

A continuación vamos a ver cada una de las fases de forma individual y más detalladamente.

- **Profase**: Esta fase empieza cuando los cromosomas acaban por condensarse el máximo posible, pudiéndose observar perfectamente los pares de cromosomas y las cromátidas hermanas. En esta fase también se observa como los centrosomas de la célula, empiezan a separarse del núcleo y se dirigen cada uno de ellos a un polo opuesto de la célula. A partir de ellos se formaran los microtúbulos que posteriormente se encargaran de separar los cromosomas y, ensanchar la estructura de la célula para facilitar su división.
- **Prometafase**: En esta fase puede observarse como el núcleo celular se desintegra y, como algunos de los microtúbulos que surgen de los centrosomas se adhieren a las cromátidas en una zona concreta denominada cinetocoro. El cinetocoro es una estructura que se forma en cada una de las dos cromátidas a la altura del centrómero del cromosoma y, su función es organizar los microtúbulos. Todos los microtúbulos que se unan a estas placas cinetocóricas recibirán el nombre de microtúbulos cinetocóricos. Un aspec-

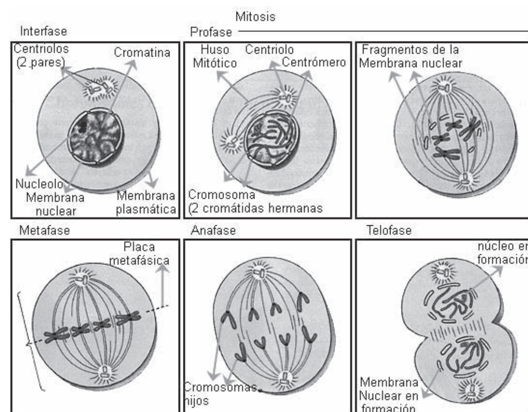


Figura 33. El Proceso de mitosis o división celular está constituido por cinco fases diferentes: profase, prometafase, metafase, anafase y, telofase.

to muy importante que hay que tener en cuenta, es que el cinetocoro de una cromátida esta fijado a los microtúbulos que vienen de un polo, mientras que el cinetocoro de la cromátida hermana esta fijado a los microtúbulos que provienen del lado opuesto. Otros microtúbulos procedentes de los centrosomas, se extienden hasta llegar al lado opuesto de la célula y, en este caso reciben el nombre de microtúbulos polares.

- **Metafase**: En esta fase los cromosomas se desplazan por acción de los microtúbulos hasta disponerse en el plano medio de la célula, constituyendo la denominada placa ecuatorial.

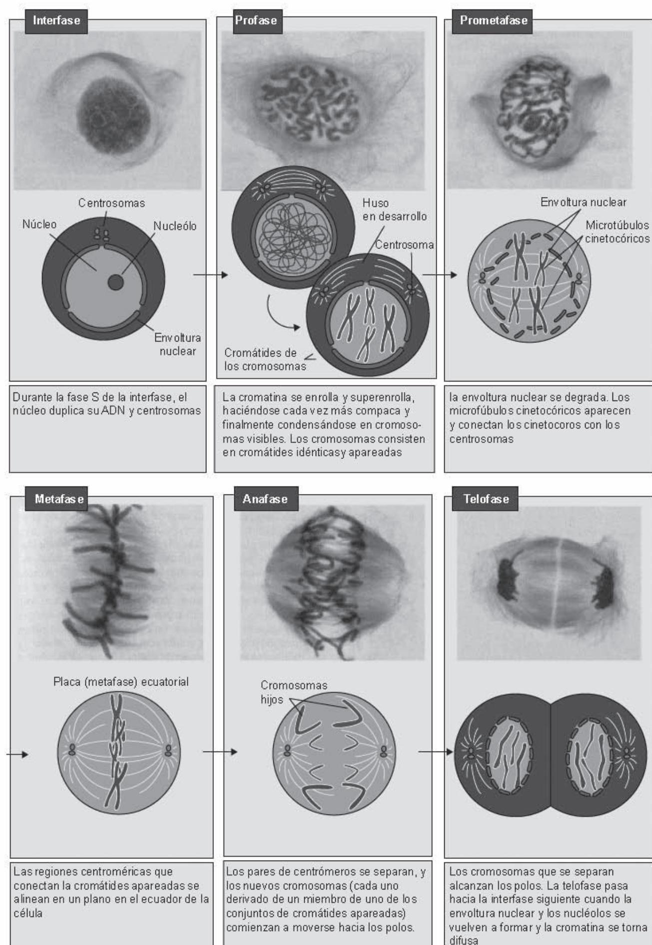


Figura 34. El Proceso de mitosis o división celular está constituido por cinco fases diferentes: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase (adaptada de Purves y col., 2001).

- **Anafase**: En esta fase los microtúbulos cinetocóricos procedentes de ambos polos empiezan a acortarse, produciendo la separación de las cromátidas hermanas de cada cromosoma. Por tanto, cada cromátida se desplazará hacia un lado opuesto de la célula. Además, los microtúbulos polares aumentan su longitud dando como resultado que el citoplasma de la célula se ensanche.
- **Telofase**: En esta fase los conjuntos de cromosomas que se encuentran en cada polo de la célula quedan envueltos por un núcleo, cada uno de los cuales, será el núcleo de cada célula hija. En esta fase, también los cromosomas empiezan a descondensarse hasta que vuelven a convertirse en la cromátida característica de la interfase.

C) CITOCINESIS: Es el proceso por el cual el citoplasma se divide en dos dando como resultado a las dos células hijas. El citoplasma normalmente se divide por el centro de la célula de origen, por la acción de un anillo contráctil constituido por polímeros de actina y miosina, que va estrechándose cada vez más hasta fraccionar la célula.

A modo de síntesis, podemos decir que el **ciclo celular** es el tiempo que transcurre desde que una célula nace hasta que se divide y crea células nuevas. En el ciclo celular se distinguen tres etapas: (a) la **interfase** organizada en tres fases: G1, S y G2; (b) la **mitosis (M)** en la que se distinguen cinco fases diferentes: profase, prometafase, metafase, anafase y, telofase y, (c) la **citocinesis**.

2.3. La Meiosis

Como hemos visto anteriormente, existen dos tipos de reproducción celular: la mitosis que se caracteriza por ser el proceso de reproducción celular de las células diploides o somáticas y, la meiosis que hace referencia al proceso de división celular de las células haploides o sexuales. En este apartado vamos a estudiar más detalladamente en que consiste este último proceso.

Es el proceso por el cual una célula diploide, realizará dos divisiones sucesivas, meiosis I y meiosis II, dando como resultado la obtención de cuatro células haploides.

A) MEIOSIS I: Esta primera división está comprendida a su vez por cuatro fases: profase I, metafase I, anafase I y telofase I. Aunque esta primera división posee las mismas partes que la mitosis, estas no son equivalentes.

- **Profase I**: Esta fase se caracteriza por la compactación máxima de los cromosomas y, por la unión de los cromosomas homólogos dando lugar a lo que se conoce como **pares bivalentes**. Durante el apareamiento de los cromosomas

homólogos se produce lo que se conoce como fenómeno de sobrecruzamiento o **entrecruzamiento**, a través del cual se produce la **recombinación genética**, es decir, los genes de un cromosoma homólogo pasan al otro cromosoma homólogo. Cuando hay una tasa muy baja de recombinación se dice que los genes están ligados.

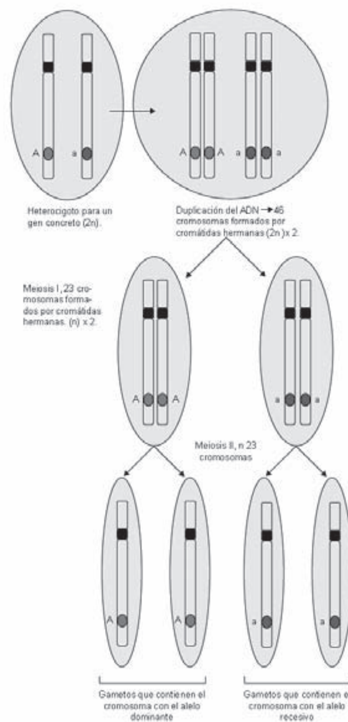


Figura 35. En la figura podemos observar el proceso de segregación de un gen durante la meiosis (adaptado de Martí y Darbra, 2006).

- **Metafase I:** En esta fase el núcleo celular se desintegra y los pares bivalentes se desplazan al plano ecuatorial de la célula.
- **Anafase I:** En esta etapa los pares bivalentes se separan, emigrando cada cromosoma con sus respectivas cromátidas hermanas a cada polo de la célula.
- **Telofase I:** En esta fase los cromosomas situados en cada uno de los polos son cubiertos por un núcleo celular, para posteriormente dividirse y dar lugar a dos células haploides.

  A esta primera división meiótica se le llama **división reduccionista**, debido a que se obtienen dos células hijas con la mitad de cromosomas que la célula madre.

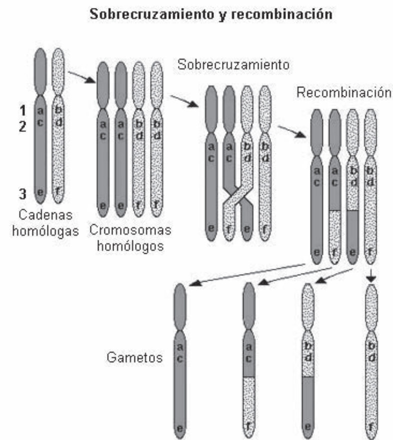


Figura 36. Proceso de sobrecruzamiento o entrecruzamiento que tiene lugar durante la primera división meiótica y, por el cual tiene lugar la recombinación genética.

B) MEIOSIS II: Esta segunda división está precedida por la intercinesis, que corresponde a una breve interfase en la cual no se produce nunca la duplicación del ADN. En esta división se distinguen las cuatro fases siguientes:

- **Profase II**: En esta fase se rompe el núcleo celular.
- **Metafase II**: En esta etapa los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial.
- **Anafase II**: En esta etapa las cromátidas hermanas se separan, desplazándose cada una de ellas a un polo opuesto de la célula.

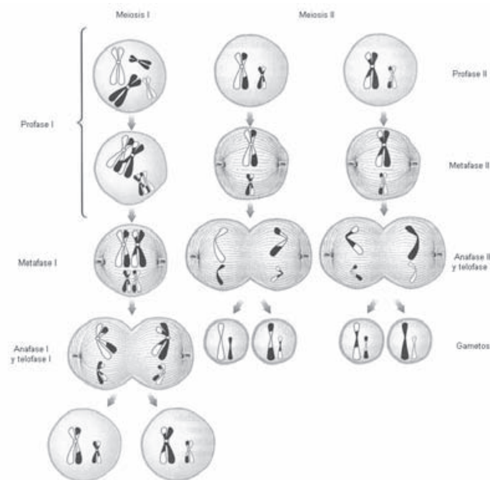


Figura 37. Proceso de Meiosis comprendida por dos divisiones celulares: Meiosis I y Meiosis II con sus respectivas fase (adaptado de Del Abril y col., 2001).

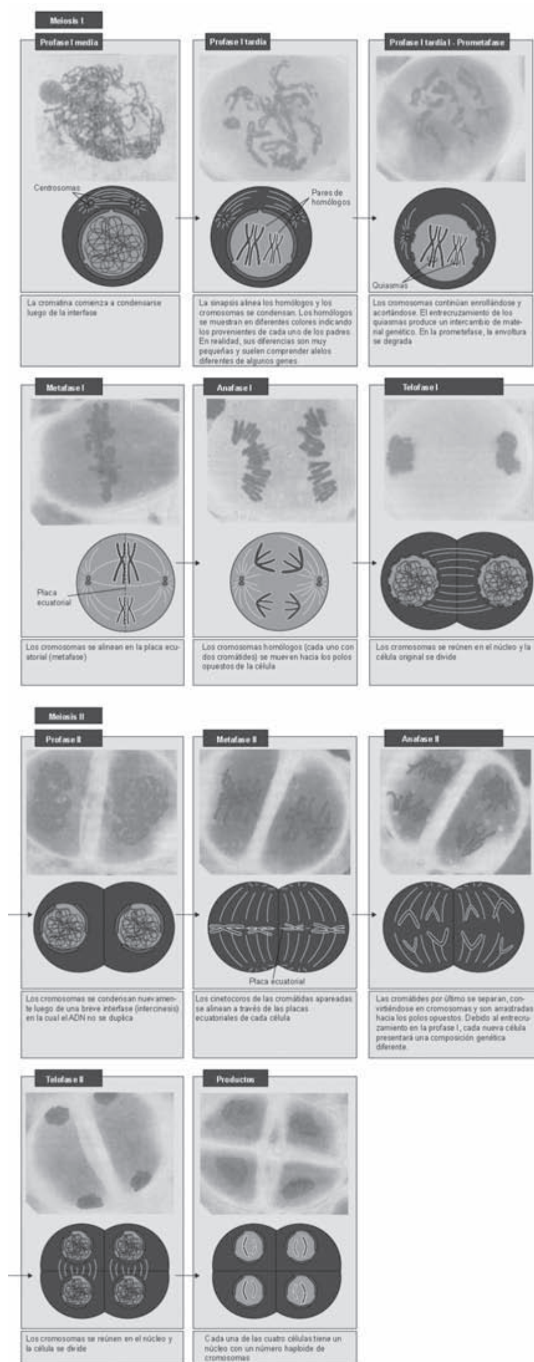


Figura 38. Esquema del Proceso de meiosis (adaptada de Purves y col., 2001) .

- **Telofase II**: En esta fase los conjuntos de cromosomas que se encuentran en cada polo de la célula quedan envueltos por un núcleo, cada uno de los cuales, será el núcleo de cada célula hija. En esta fase, también los cromosomas empiezan a descondensarse; posteriormente se produce el proceso de citocinesis o división citoplasmática dando como resultado las cuatro células haploides.

A modo de síntesis podemos decir que la meiosis es el proceso por el cual de una célula diploide obtenemos cuatro haploides. En el proceso de meiosis se realizan dos divisiones sucesivas: Meiosis I, dividida a su vez en cuatro fases: profase I, metafase I, anafase I y telofase I. Y la segunda división corresponde a la Meiosis II, en la que también se diferencian cuatro fases: profase II, metafase II, anafase II y telofase II.

3. Ligamiento y recombinación

3.1. Ligamiento

El ligamiento es el proceso por el cual los genes situados en un mismo cromosoma tienen la tendencia de heredarse juntos.

Este fenómeno suele darse cuando los genes se encuentran muy cerca entre si dentro del cromosoma. Es decir, a mayor distancia entre los cromosomas menor es

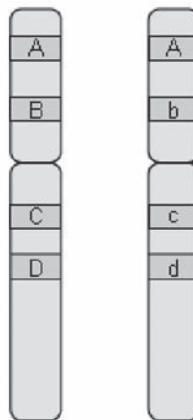


Figura 39. En el siguiente par de cromosomas, es más probable que aparezca el ligamiento entre los genes (A,a y B,b) debido a su proximidad en el espacio, que entre los genes (A,a y C,c), debido a la distancia entre ellos.

la probabilidad de que se hereden juntos, a menor distancia entre ellos más probabilidad de que aparezca el proceso de ligamiento. Cuando dos genes se heredan juntos se dice que están ligados.

Los casos de ligamiento suelen detectarse cuando al estudiar las proporciones de un fenotipo a través de la descendencia, se observa que determinados caracteres aparecen juntos con más frecuencia de la que se esperaría por el azar.

Con este fenómeno del Ligamiento, se han podido observar diferentes aspectos que han ayudado al estudio de la herencia y la genética. Por un lado, se ha observado que los genes se encuentran en los cromosomas de una forma ordenada, es decir, que ocupan un lugar fijo y concreto dentro de los cromosomas y, a partir de este descubrimiento se han ido desarrollando lo que se conoce como mapas cromosómicos de las especies. Otro de los aspectos que ha tenido más relevancia, es que este proceso no sigue la Ley de la combinación independiente que propuso Mendel. Si hacemos un repaso a esta Ley, Mendel declaraba que cada carácter se transmitía de forma independiente, y en este caso observamos como se transmiten de manera simultanea dos caracteres que se encuentran controlados por dos genes próximos dentro del mismo cromosoma.

3.2. Recombinación

Podríamos decir que la recombinación es el proceso contrario al ligamiento. Si en el proceso de ligamiento a menor distancia más probabilidad de que dos genes se hereden juntos, en el caso de la recombinación a mayor distancia entre los genes más probabilidad de que se hereden de forma independiente.

La recombinación se da a través del proceso de entrecruzamiento durante la Meiosis en la profase I, cuando los dos cromosomas homólogos se unen e intercambian entre si los alelos de los genes

El resultado que se obtiene del proceso de recombinación es que cada uno de los cromosomas que constituyen el par cromosómico posee alelos tanto del progenitor materno como paterno. Además, la gran importancia de este fenómeno radica en la enorme variabilidad genética que aporta a las especies.

4. Concepto de gen

En el núcleo celular, tal como veremos en los apartados siguientes, el ADN se encuentra asociado a proteínas. Cada molécula de ADN con sus proteínas conforma

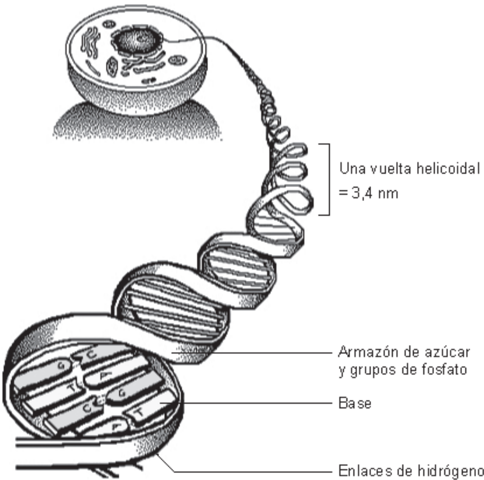


Figura 40. Estructura del ADN en relación a la célula.

un cromosoma. Cada especie contiene un número específico de cromosomas denominado el número diploide (2n). Por lo que se refiere al ser humano, éste dispone de un número diploide de 46 (es decir, cada célula contiene 23 pares de cromosomas en el interior de su núcleo).

Tabla I. Representación esquemática de los diferentes niveles de estudio y análisis de la información genética y de su expresión.

Nivel 1	Célula	sexual (haploide) somática (diploide)
Nivel 2	Cromosomas (cariotipo)	gonosomas (1 par) autosomas (22 pares)
Nivel 3	Genes (alelo$_1$, alelo$_2$)	dominante (dominancia incompleta) recesivo
Nivel 4	Genotipo	heterocigoto homocigoto
Nivel 5	Fenotipo	conducta

Los cromosomas se disponen por pares, denominándose los miembros de cada par cromosomas homólogos debido a que son iguales en relación a la ubicación del centrómero y a su tamaño.

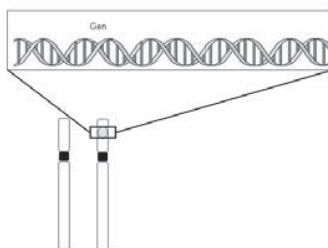


Figura 41. Cada cromosoma contiene una molécula de ADN asociada a proteínas. Un gen es una secuencia lineal de nucleótidos ubicado en un lugar específico dentro del cromosoma que tiene la información necesaria para producir una determinada macromolécula con una función biológica.

En cada cromosoma se ubica un determinado conjunto de genes cuya información codifica diferentes características normales e incluso patológicas cuando hay variaciones del gen producidas por mutación. Por ejemplo, en el cromosoma 4 se encuentra el gen cuya mutación puede provocar la enfermedad de Huntington, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. El lugar que ocupa un gen en un cromosma se denomina *locus* (*loci* en plurar).

Tabla II. Ubicación de algunos genes cuyas mutaciones pueden provocar diferentes patologías.

Cromosoma	***Patología***	***Características***
X	Distrofia muscular de Duchene	Deterioro muscular progresivo
	Adrenoleucodistrofia	Alteración del sistema nervioso que cursa con la muerte del sujeto
4	Enfermedad de Huntington	Alteración del sistema nervioso degenerativa
6	Ataxia espinocerebelar	Alteración del sistema nervioso que conlleva a una disfunción motora importante
7	Fibrosis quística	Alteración del sistema respiratorio
12	Fenilcetonuria	Alteración metabólica que puede cursar con retraso mental
14	Enfermedad de Alzheimer	Alteración del sistema nervioso degenerativa
15	Enfermedad de Tay-Sachs	Alteración metabólica que provoca la muerte del sujeto
17	Neurofibromatosis	Tumoraciones del tejido nervioso.
21	Esclerosis lateral amiotrófica	Alteración del sistema nervioso degenerativa

En el ser humano, al contar con una dotación diploide, los genes están duplicados. Dichas duplicaciones no han de coincidir ya que pueden existir diferentes variantes para cada gen. Estas variantes se denominan alelos. El grado de convergencia esta-

rá relacionado con el grado de homocigosis que presenten los *loci* del par cromosómico determinado.

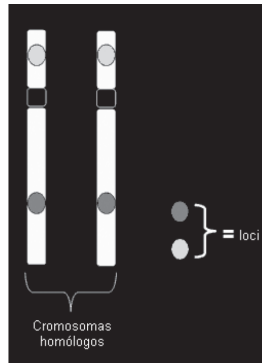


Figura 42. El *locus* es el lugar físico donde se ubica un gen específico en un cromosoma. Todas las formas alternativas de un gen (alelos) se encuentran en el mismo locus, de tal manera que si en un organismo hay un gen que codifica una proteína determinada, éste estará en el mismo lugar para todos los individuos de su especie.

Diferentes formas alternativas de un gen pueden implicar diferencias en los rasgos observables (fenotipo). La dotación de alelos que contiene un organismo para un determinado rasgo se denomina genotipo. Al disponer de dos cromosomas en cada par del cariotipo, el genotipo para un determinado carácter podrá ser homocigoto o heterocigoto. Será homocigoto si las formas alternativas para un mismo gen son iguales y heterocigoto cuando son diferentes.

Un individuo homocigoto para un gen específico, al tener la misma forma alterativa del gen en sus dos cromosomas homólogos, sólo podrá producir un mismo tipo de gametos para dicho gen. Mientras que un individuo heterocigoto para un gen, al tener dos alelos diferentes, podrá producir gametos con una forma alternativa y gametos con otra. De todas formas, cabe destacar que a pesar que un individuo puede contener como máximo dos formas alternativas de un gen (alelos), en la población general pueden existir múltiples variaciones. Aquí entra un tema estudiado por la genética de poblaciones: el acervo genético o conjunto de la totalidad de los genes de una población.

En definitiva, el ser humano presenta dos alelos para cada gen debido a que los cromosomas de nuestro cariotipo se distribuyen por pares (un alelo en cada cromosoma del par, ocupando el mismo lugar). La combinación de los alelos constituirá el genotipo para ese gen. ¿Qué ocurrirá con el fenotipo? ¿Cuál de los alelos se expresará? Imaginemos que tenemos un gen con dos formas alternativas: A1 y A_2. Cada una de estas formas alternativas (alelos) especifica un fenotipo concreto: el alelo A1 espe-

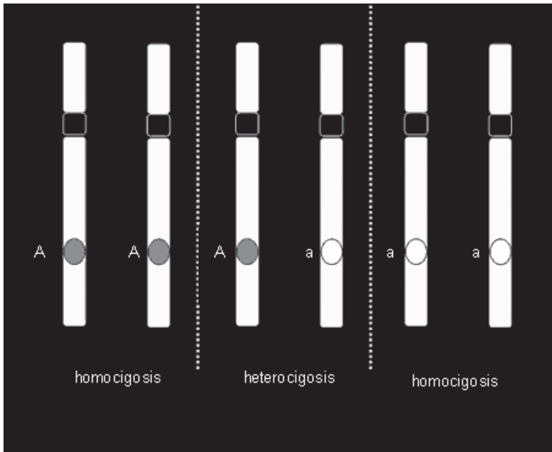


Figura 43. Cuando las dos formas alternativas de un gen (alelos) de un determinado locus de los cromosomas homólogos son iguales, hablamos de homocigosis. Sin embargo, cuando los 2 alelos de un determinado *locus* de los cromosomas homólogos son diferentes, hablamos de heterocigosis. El alelo dominante se manifiesta en todos los heterocigotos, mientras que el alelo recesivo se expresa sólo en los homocigotos, o cuando el dominante no se expresa.

cifica el fenotipo A y el alelo A_2 especifica el fenotipo B. Si tuviéramos sólo un alelo en nuestro genotipo el resultado final fenotípico resultaría claro, pero ¿qué ocurre cuando se presentan los dos alelos combinados en el mismo genotipo (una forma en un cromosoma y la otra forma alternativa en el otro cromosoma)? Dentro de una relación clásica de dominancia y recesividad, el alelo dominante será aquel que se exprese en el individuo heterocigoto (A_1A_2). Por lo tanto, si en un sujeto cuyo genotipo es A_1A_2 presenta un fenotipo A, diremos que el alelo dominante es el A_1.

Tabla III. Relación de dominancia y recesividad entre las formas alternativas del gen A (tabla adaptada de Martí y Darbra, 2006).

Genotipo	Fenotipo	
A_1A_1	A	A
A_1A_2	A	B
A_2A_2	B	B
	El alelo A_1 es dominante respecto al alelo A_2	El alelo A_2 es dominante respecto al alelo A_1.

Es necesario señalar que un alelo determinado (por ejemplo, A_1) puede ser dominante delante de otro alelo (por ejemplo, A_2) y al mismo tiempo ser recesivo delante de un tercer alelo (por ejemplo, A_3).

En algunas ocasiones el sujeto que presenta un genotipo heterocigoto muestra un fenotipo intermedio que se encuentra entre los dos homocigotos. Este fenómeno se denomina dominancia incompleta. Si dos personas con diferente genotipo para un gen determinado (por ejemplo, un individuo heterocigoto -A_1A_2- y un individuo homocigoto -A_1A_1-) presentan el mismo fenotipo (fenotipo A) diremos que el alelo (A_1) presenta dominancia completa. Por el contrario, si dos personas con diferente genotipo para un gen determinado (un individuo heterocigoto -A_1A_2- y un individuo homocigoto -A_1A_1-) presentan diferente fenotipo (fenotipo A' y fenotipo A, respectivamente) diremos que el alelo (A_1) tiene dominancia incompleta (siendo A' un fenotipo intermedio entre A y B). Por ejemplo, el grupo de Rich Ihle demostró que una nueva mutación en la especie *boa constrictor imperator* (patrón de pigmentación denominado *Salmón*) mostraba un patrón de herencia autosómica con dominancia intermedia (Ihle et al., 2000, Ihle, 2002). En esta especie de boa vemos que un fenotipo se expresa parcialmente cuando sólo hay un alelo, mientras que se expresa totalmente cuando el individuo tiene los dos alelos mutados. El fenotipo, por lo tanto, depende de la dosis, de modo que el individuo heterocigoto -A_1A_2- presentará un fenotipo intermedio entre los sujetos homocigotos -A_1A_1- y -A_2A_2-.

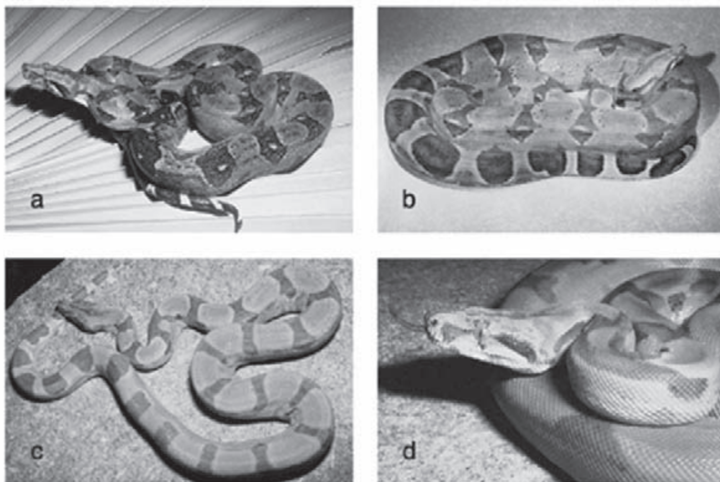


Figura 44. En la figura a se muestra un individuo sin la mutación (Wt), en la figura b un individuo con el alelo mutado sólo en un cromosoma (Sa), y en las figuras c y d individuos con el alelo mutado en los dos cromosomas. Obsérvese que el fenotipo del individuo heterocigoto para el alelo mutado es diferente del individuo homocigoto (Ihle y col., 2000).

En definitiva, cada individuo presenta el mismo conjunto básico de genes, pero cada gen puede mostrarse en diferentes formas alternativas denominadas alelos. Las formas alternativas de un gen pueden variar en relación al orden de las bases nitrogenadas e incluso en relación al tamaño que ocupa el gen en la molécula de ADN.



Figura 45. Un gen es una secuencia lineal de nucleótidos en la molécula de ADN. Dicha secuencia dispone la información necesaria para la síntesis de una biomolécula con una función biológica específica (proteínas, ARN mensajero, ARN ribosómico, ARN de transferencia, etc.). Por lo tanto, el gen puede ser calificado como el elemento de acopio de la información o como un módulo de herencia al transferir la información a la progenie. Los genes se localizan en los cromosomas. Cada gen ocupa en el cromosoma un lugar específico denominado locus (loci en plurar). El conjunto de genes de una especie se denomina genoma. Muchos genes están formados por regiones codificantes (exones) interrumpidas por regiones no codificantes (intrones) que son eliminadas en el procesamiento del ARN mensajero, después de la trascripción del mismo. Las agrupaciones de bases presente en la cadena de ARN mensajero determinará la secuencia de aminoácidos de la proteína mediante del código genético.

El genoma de una persona varía del genoma de otra persona debido a que la combinación de alelos es diferente. De todas formas, resulta sorprendente la pequeña magnitud de dicha diferenciación. En el ser humano, se estima que la secuencia genética de dos personas seleccionadas al azar es aproximadamente un 99.9 % idéntica. Si dicho porcentaje lo convertimos en el total de bases que no comparten dos personas cualesquiera, la diferenciación no parece tan pequeña ya que se trata de unas tres millones de bases.

Desde un punto de vista molecular, un gen es una secuencia de nucleótidos del ADN que contiene la información para sintetizar proteínas, para regular los diferentes mecanismos de la expresión génica, para codificar la secuencia de nucleótidos que conformarán los diferentes ácidos ribonucleicos, etc. Los nucleótidos contienen cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, timina y citosina) que constituyen el denominado código genético. En base a este código surgen una serie de reglas que especificarán y relacionarán la estructura lineal de una molécula proteica compuesta por aminoácidos y la estructura lineal de nucleótidos de la molécula de ADN.

Los genes se pueden distinguir en relación a la composición de sus bases a lo largo de su longitud y en el orden. Por ello, es crítico a la hora de diferenciar los genes referirnos a la secuencia de bases que los componen.

Tabla IV. El propósito de la colección de genes de los mamíferos (MGC) es proporcionar la estructura completa de clones para genes humanos, del ratón, de la rata y de la vaca. Los datos que se muestran en la tabla son del 3 de marzo del 2008. International Human Genome Sequencing Consontium.

Marzo 2008	**Humano**	**Ratón**	**Rata**	**Vaca**
MGC ORF clones totales	26.901	21.916	5.654	9.187
Genes no redundantes	16.372	15.334	5.239	8.770

Se estima que el genoma humano contiene entre 20.000 y 25.000 genes (IHGSC, 2004). Asimismo el genoma humano completo ocupa un total de unos 3 billones de pares de bases de ADN. De todas formas, estos genes suponen sólo un 5% de todo el material genómico. El resto del material son secuencias cuya función es en parte desconocida actualmente. No obstante, tal como veremos en el apartado de control epigenético, podrían estar implicadas estas secuencias en los mecanismos de regulación génica.

4.1. El cariotipo

Hemos de partir de la idea de que al conjunto de cromosomas de una célula se le denomina cariotipo.

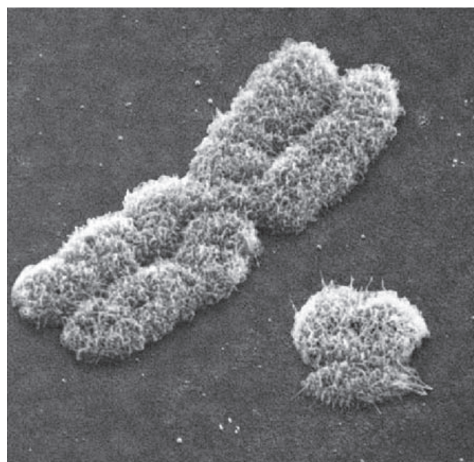


Figura 46. En la figura se muestran los cromosomas X (izquierda) e Y (derecha).

El genoma del ser humano se organiza en dos juegos de 23 cromosomas. Un juego proviene de la madre y el otro proviene del padre. De los 23 pares, podemos distinguir entre los autosomas y los cromosomas sexuales o gonosomas. Sólo un par constituye los cromosomas sexuales: X e Y.

Tabla V. Representación esquemática del número total de cromosomas para los diferentes tipos de células en el ser humano.

Cromosomas	Células sexuales	Células somáticas
Gonosomas	1	2
Autosomas	22	44
TOTAL	**23**	**46**

La determinación del sexo genotípico está determinado por los cromosomas sexuales: el genotipo femenino es denotado por el par cromosómico XX y el masculino, por el XY.

En la unión de un espermatozoide con el óvulo se comparten los veintitrés cromosomas del gameto masculino con los veintitrés del femenino. El óvulo fecundado contiene el genoma haploide (una dotación cromosómica) de cada gameto (pronúcleo masculino y pronúcleo femenino); los pronúcleos se asocian formando un núcleo diploide (doble dotación cromosómica).

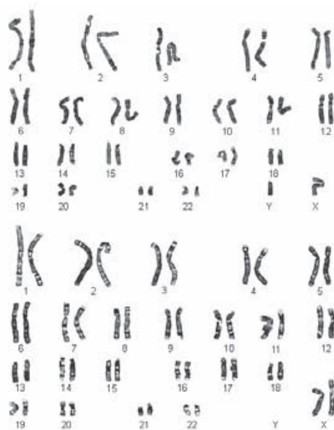


Figura 47. El cariotipo (conjunto de genes) de una persona se compone de veintitrés pares de cromosomas: veintidós autosomas y un par de cromosomas sexuales (XY o XX). En la figura, se representan dos cariotipos, uno de un hombre (parte superior) y uno de una mujer (parte inferior). (Fuente: del Abril y col., 2001).

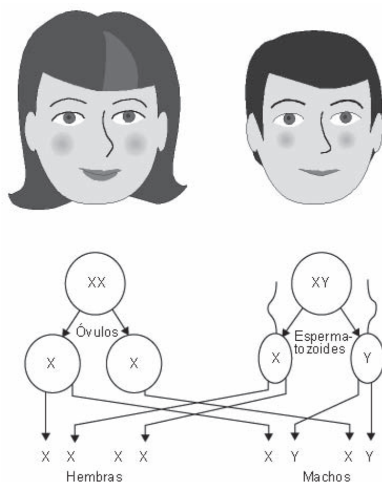


Figura 48. El sexo genotípico depende de los cromosomas sexuales. De este modo, por ejemplo, si un espermatozoide posee el cromosoma sexual X, a la hora de fecundar el óvulo (que siempre contiene el cromosoma X) dará lugar a un óvulo fertilizado XX. Sin embargo, si la célula sexual masculina posee el cromosoma Y en su cariotipo, dará lugar a un óvulo XY.

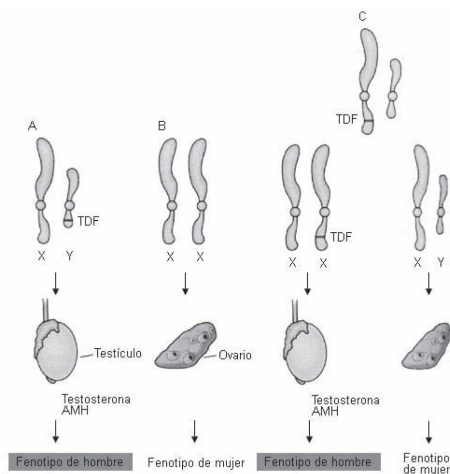


Figura 49. Diferenciación de las gónadas: el brazo corto del cromosoma Y tiene un gen (el gen SRY) o un conjunto de genes, cuya expresión da lugar a la síntesis de una proteína denominada factor determinante de los testículos (TDF); esta última promueve la diferenciación de las gónadas indiferenciadas como testículos a) La ausencia de TDF lleva a la diferenciación de las gónadas primordiales en relación con ovarios. b) Si un genotipo XX desarrollara el TDF, llevaría a la diferenciación de las gónadas hacia los testículos. De la misma manera, si un genotipo XY no dispusiera de la proteína TDF, se desarrollarían ovarios.

En las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las gónadas son estructuralmente iguales en ambos sexos. El síndrome de Turner constituye una anomalía cromosómica caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X (X0, donde 0 indica ausencia de un cromosoma en el par cromosómico sexual). Las personas que tienen esta patología no desarrollan gónadas masculinas (dado que carecen de cromosoma Y y, por tanto, del gen SRY), ni femeninas (puesto que para producir ovarios se necesitan los dos cromosomas X). No obstante, tanto los órganos sexuales internos como externos muestran un fenotipo femenino normal.

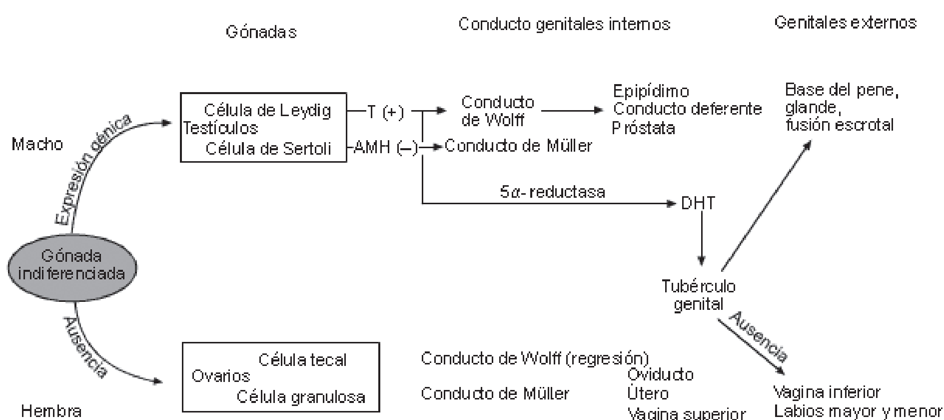


Figura 50. Mecanismos genéticos y hormonales de la diferenciación sexual del embrión.

La presencia del factor determinante de los testículos determina la diferenciación de las gónadas primordiales como testículos. Los órganos reproductores se diferencian por medio de distintos mecanismos genéticos y hormonales. Con la expresión del gen SRY, las gónadas indiferenciadas dan lugar a la aparición de los testículos, los cuales segregan testosterona y Hormona antimülleriana (AMH) con el fin de estimular e inhibir los conductos de Wolff y Müller, respectivamente. Asimismo, la secreción de la enzima 5-α-reductasa permite la transformación de testosterona en dihidnotestostenona (DHT), hormona que diferencia el tubérculo genital hacia órganos sexuales externos masculinos.

Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones en los órganos sexuales internos: (1) El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se caracteriza por una alteración genética que impide la síntesis de proteínas receptoras funcio-

nales para los andrógenos. (2) El síndrome del conducto mülleriano persistente se caracteriza por una alteración genética que impide la correcta síntesis de proteínas receptoras funcionales para el AMH. Así, en los sujetos con el genotipo XY, los testículos segregarán testosterona y AMH; la testosterona inducirá el desarrollo del conducto de Wolff, pero el AMH no podrá inhibir el conducto de Müller. Por consiguiente, el sujeto tendrá tanto los órganos sexuales internos masculinos como los femeninos.



Figura 51. Mujer con un genotipo XY con insensibilidad a los andrógenos: las gónadas primordiales se diferencian como testículos por la expresión correcta del gen SRY. Los testículos segregan testosterona y AMH. El AMH representa un efecto que provoca la regresión del conducto de Müller; la testosterona, sin embargo, no puede inducir el desarrollo del conducto de Wolff, puesto que los receptores para los andrógenos no son funcionales. Los órganos sexuales externos se desarrollan como femeninos.

Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones de los órganos sexuales externos: (1) La hiperplasia adrenal congénita se caracteriza por el hecho de que las glándulas suprarrenales segregan cantidades anormalmente grandes de andrógenos en lugar de segregar córtico-esteroides. Esta patología congénita puede darse tanto en hombres como en mujeres y, en el primer caso, generan una pubertad precoz y, en el caso de las mujeres, una disrupción del desarrollo normal de los genitales. (2) En los sujetos XY puede encontrarse una mutación genética que altera la 5α-reductasa y que, por consiguiente, impide la catalización de la testosterona como DHT. Las gónadas masculinas y los órganos sexuales internos se desarrollan de manera normal; sin embargo, la ausencia de DHT hace que la masculinización de los órganos sexuales externos sea mínima, y estos sujetos presentan un falo con forma de clítoris y pliegues genitales con forma de labios vaginales.

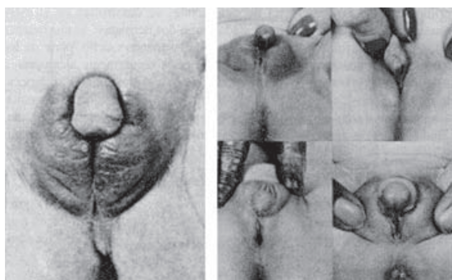


Figura 52. Hiperplasia adrenal en mujeres: la hiperplasia adrenal congénita genera un fenotipo intersexual debido al hecho de que los sujetos XX están expuestos a los andrógenos durante el desarrollo prenatal. Estas personas poseen ovarios normales y no presentan testículos. Las estructuras de la diferenciación del conducto de Müller están plenamente desarrolladas.

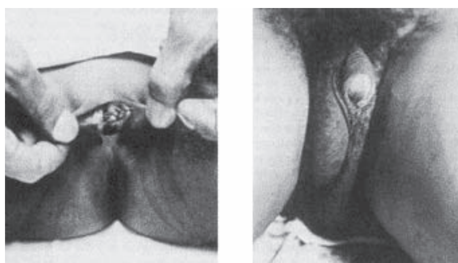


Figura 53. En la República Dominicana hay una alta incidencia del síndrome de deficiencia de la 5α-reductasa: muchos bebés nacen con apariencia femenina y son educados como niñas. En la pubertad, las gónadas masculinas segregan andrógenos que masculinizan los órganos sexuales externos y las características sexuales secundarias (como, por ejemplo, la disposición del tejido muscular y del tejido adiposo, la ausencia de pechos, etc.). Por norma general, estos sujetos presentan una orientación heterosexual en la edad adulta.

5. Organización del material genético: el cromosoma

Tal como se ha visto anteriormente, la doble cadena de ADN se enrolla sobre unas proteínas específicas denominadas histonas. El ADN junto con las histonas, se vuelven a enrollar sobre si mismos conformando la cromatina. Pero desde una perspectiva estructural, ¿qué son los cromosomas? Los cromosomas son la cromatina en un estado de mucha compactación. Esta máxima compactación puede observarse cuando la célula se está dividiendo.

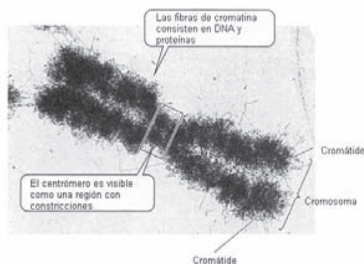


Figura 54. En la figura se muestra un cromosoma, especificándose las crómatidas hermanas y la región centromérica.

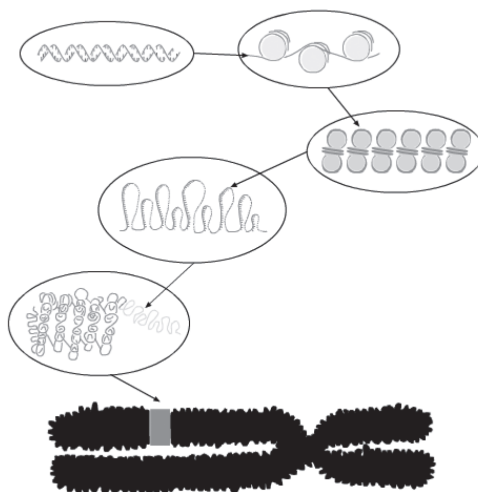


Figura 55. En el núcleo de la célula no sólo hay ADN, sino también proteínas. La mayor parte de estas proteínas son las denominadas histonas. Hay diferentes subtipos de histonas, aunque básicamente se agrupan siempre de una manera similar. Así, se agrupan formando un tipo de ovillo en torno al cual el ADN da 1,8 vueltas. Para formaros una imagen aproximada de cómo puede ser, podéis imaginaros un ovillo de lana de un color y un hilo de lana de otro dando casi dos vueltas a su alrededor. Esta estructura recibe el nombre de nucleosoma. Así pues, todo el conjunto de fibras de ADN y los nucleosomas se denomina fibra de cromatina. Esta cromatina tiene unos 30 nanómetros de diámetro. Sin embargo, esta fibra también se empaqueta sobre sí misma y acaba dando un cromosoma cuando la célula se divide, y queda descondensada formando un ovillo sin aparente inicio ni final.

En 1928, se pusieron en circulación los conceptos de heterocromatina y eucromatina para referirse a los trozos de los cromosomas que persistían condensados y los que no estaban condensados, respectivamente.

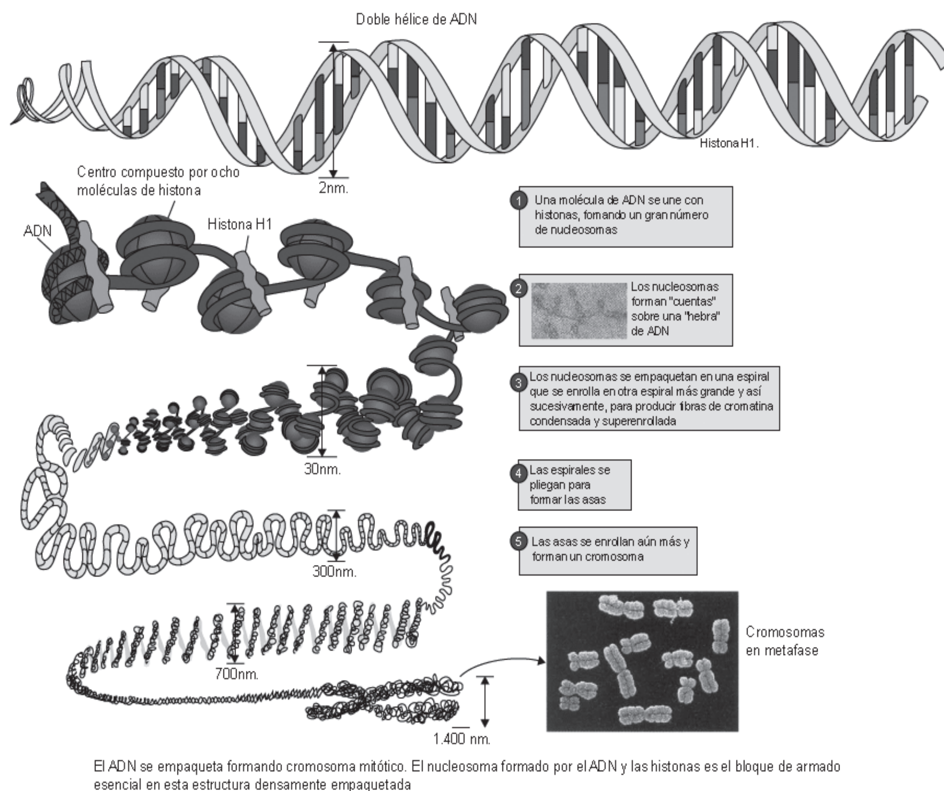


Figura 56. Esquema de los distintos niveles de organización del ADN (adaptada de Purves y col., 2001).

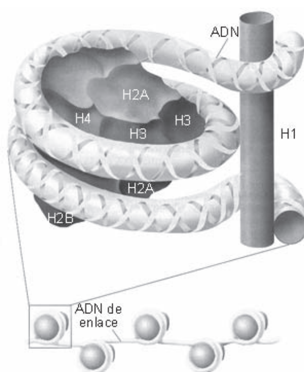


Figura 57. Esquema de un nucleosoma (adaptada de De Abril y col., 2001).

Hemos de tener presente que cada cromosoma se encuentra formado por una molécula de ADN unida a proteínas denominadas histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4). En enrollamiento del ADN a las histonas constituye un nucleosoma.

Los nucleosomas se pliegan unos sobre otros de forma estructurada generando una fibra que presenta un espesor de 30nm, compactando el ADN y reduciendo su longitud unas 100 veces.

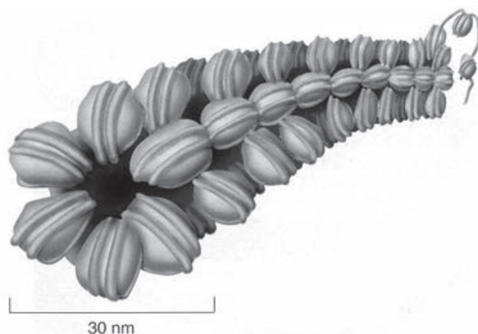


Figura 58. Fibra de 30nm, producida por el enrollamiento de los nucleosomas (adaptada de De Abril y col., 2001).

Posteriormente, se consiguen sucesivos niveles de condensación hasta llegar al cromosoma metafásico.

6. La síntesis del ADN: modelo semiconservativo de la replicación

Durante el ciclo celular, la mitosis es el período consistente en la repartición del material genético y su distribución equilibrada en dos núcleos celulares diferentes. De forma previa a dicho período cuando la célula es lo suficientemente grande y el ambiente es favorable, ésta ha de pasar por un período donde se generen las estructuras y mecanismos necesarios para llevar a cabo la división mitótica de una forma adecuada: la interfase. La interfase se puede dividir en tres intervalos claramente diferenciados: G_1, S y G_2. Durante el intervalo S se lleva a cabo la replicación del ADN. El inicio de la replicación en las células eucarióticas se encuentra regulado mediante un complejo proteico de pre-rreplicación.

6.1. Los experimentos de Meselson y Stahl

La comprensión del proceso de duplicación está muy relacionada desde un punto de vista estructural a las dos cadenas del ADN. Éstas son dos cadenas complementarias entrelazadas, lo cual confiere una gran estabilidad a la macromolécula. Partiendo de esta premisa es lógico pensar en la necesidad de diferentes enzimas para llevar a cabo el proceso de separación de ambas cadenas y su posterior copia para la obtención de dos moléculas de ADN. No obstante, ¿cómo podría llevarse a cabo este proceso?, ¿manteniendo una hebra original en cada una de las moléculas de ADN hijas?, ¿dejando las dos hebras originales en una molécula de ADN y las dos cadenas nuevas en la otra molécula?, ¿llevar a cabo el proceso de duplicación manteniendo fragmentos de ADN antiguo y nuevo dentro de la misma molécula de ADN?

En la explicación de la duplicación surgieron tres hipótesis iniciales:

– *Hipótesis dispersora:*
  Esta hipótesis sugiere que cada una de las cadenas nuevas de ADN se encuentran formadas por trozos de ADN originales y trozos de ADN nuevo.
– *Hipótesis conservadora:*
  Propone que una de las cadenas de ADN formadas en la replicación se encuentra constituida por el ADN original, mientras que la otra cadena está formada por las nuevas hebras.
– *Hipótesis semiconservadora:*
  Esta hipótesis (que surge del modelo postulado por Watson y Crick) sugiere que en cada molécula de ADN formada en la replicación, una de las hebras es antigua y la otra es nueva. De tal forma, que la hebra antigua actúa como molde en el proceso permitiendo que se vaya constituyendo la nueva hebra mediante un proceso de polimerización de los nucleótidos libres utilizando el principio de complementariedad de las bases de los nucleótidos.

A finales de los años cincuenta Matthew Meselson y Franklin Stahl publicaron los datos de un experimento que ponía de manifiesto que la replicación del ADN seguía un modelo semiconservativo.

Estos autores, utilizando la bacteria *Escherichia coli*, descubrieron que a partir de una molécula de ADN se obtenían dos moléculas, de tal forma que cada una de las cadena hijas portaba una hebra de ADN antiguo y una hebra de ADN nuevo.

Meselson y Stahl cultivaron bacterias *Escherichia coli* en un medio con nitrógeno pesado (^{15}N). De esta forma las bases nitrogenadas que se generasen acarrearían agregado este isótopo pesado de nitrógeno. Los autores transfirieron las células marcadas con ^{15}N a un medio que sólo cometía ^{14}N ($^{14}NH_4Cl$), un isótopo más ligero. En este nuevo medio, la síntesis de ADN nuevo contendría el isótopo ligero (^{14}N). Después de este pro-

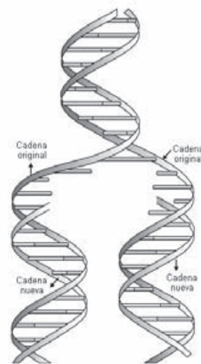


Figura 59. Fibra de 30nm, producida por el enrollamiento de los nucleosomas (adaptada de Curtis y Bannes, 2000).

ceso el ADN se presentaba en una única banda. Resultaba, por tanto, un ADN 'híbrido', ya que contenía una hebra de ADN antigua formada con nucleótidos que contenían el nitrógeno pesado (^{15}N) y una hebra de ADN nuevo formada con nucleótidos que contenían el nitrógeno ligero (^{14}N). Al llevar a cabo dos divisiones celulares, el ADN se presentó en dos bandas de diferente densidad, debido a que una de las bandas contenía ADN formado con dos hebras con nucleótidos que sólo contenían el nitrógeno ligero (^{14}N) y la otra banda con ADN 'híbrido', es decir que contenía una hebra de ADN formada con nucleótidos que contenían el nitrógeno pesado (^{15}N) y una hebra de ADN nuevo formada con nucleótidos que contenían el nitrógeno ligero (^{14}N).

Posteriormente, Taylor, Woods y Hughes demostraron el modelo de replicación semiconservativo en células eucariotas.

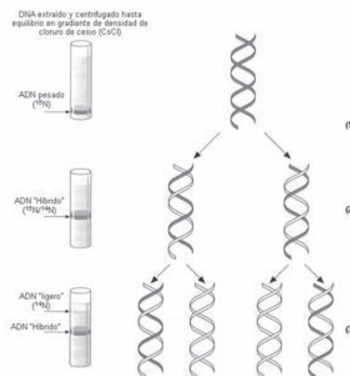


Figura 60. Experimento de Matthew Meselson y Franklin Stahl con la bacteria *Escherichia coli*.(adaptada de Del Abril y col., 2001).

En definitiva, la duplicación del ADN es semiconservativa. Al finalizar el proceso de replicación cada molécula de ADN contiene una hebra original y una hebra nueva.

6.2. Replicación del ADN: duplicación de la información genética para su transmisión a la siguiente generación.

Se ha de tener presente que si se extendiera en una hebra única el ADN de una sola célula humana mediría casi 2 metros de largo. Nos encontramos ante un tipo de biomolécula que puede contener una información equivalente a unas 600.000 páginas impresas de 500 palabras cada una, o a una biblioteca de aproximadamente 1000 libros. Con lo cual, es lógico pensar que la duplicación del ADN se tiene que llevar a cabo de una forma muy controlada y secuencial. Por ello, la primera idea de la que tenemos que partir es que la replicación de los cromosomas eucarióticos se inicia en orígenes múltiples.

Los trabajos iniciales de la síntesis del ADN utilizaron células procariotas para estudiar los mecanismos que regulan la replicación. Los fundamentos en la replicación son muy parecidos, aunque, tal como veremos, en las células eucariotas resulta ser más complicado.

La duplicación del ADN es un proceso que requiere aporte energético. Éste se obtiene a partir de las moléculas de deoxinucleótidos que contienen tres fosfatos (dATP, dCTP, dGTP y dTTP). Las moléculas de nucleótidos compuestas por tres grupos fosfatos se van uniendo a la cadena molde siguiendo el principio de complementariedad de las bases nitogrenadas. De esta forma, por ejemplo, una molécula libre de dTTP se une mediante puentes de hidrógeno con la base complementaria adenina de la cadena molde de ADN. El ADN polimerasa se encarga de catalizar el proceso de unión de un nucleótido con otro en la formación del polímero. Se produce pirofosfato (PPi) como producto de la reacción liberando la energía suficiente para catalizar la formación de un enlace fosfodiester entre el extremo terminal 3' del grupo hidroxilo de la cadena de ADN en formación y el primer fosfato del deoxinucleótido que se acaba de unir.

El proceso de duplicación del ADN tiene dos fases claramente diferenciadas:

1. Iniciación.
2. Elongación.

Durante la fase de iniciación, diferentes proteínas se encargan de separar y de preparar las dos cadenas de molécula de ADN. En la fase de elongación, lo que sucede es que diferentes moléculas se encargan de conectar la secuencia correcta de nucleótidos en las dos nuevas cadenas en formación.

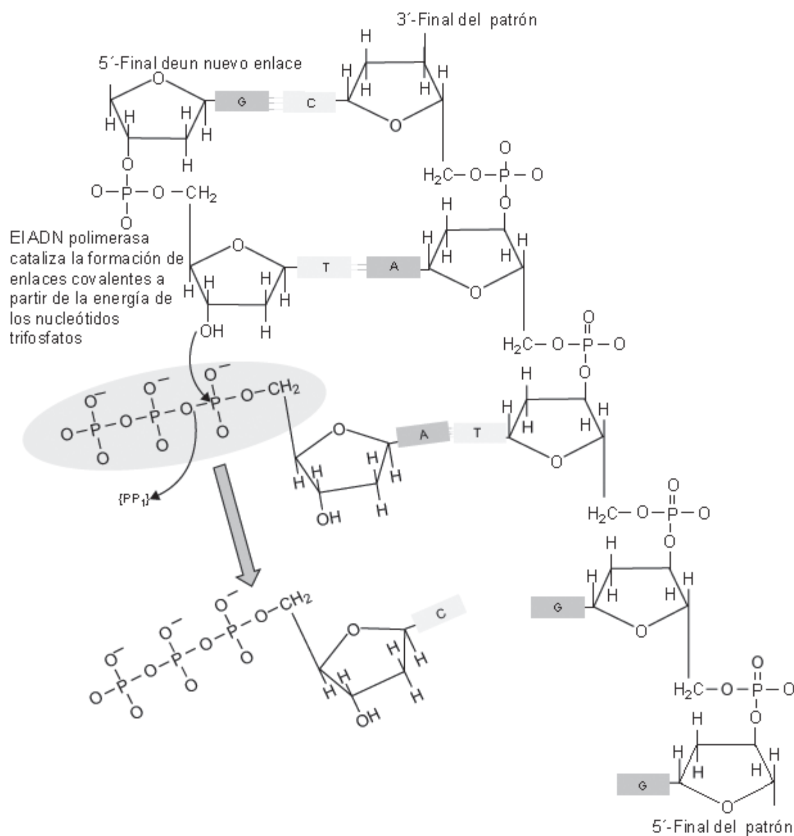


Figura 61. El ADN polimerasa se encarga de catalizar la formación de enlaces covalentes a partir de la energía de los nucleótidos trifosfatos que se van uniendo a la cadena de ADN en crecimiento. La síntesis del ADN siempre se lleva a cabo en la dirección de 5′ a 3′, de tal forma que la cadena molde se dispone en la dirección de 3′ a 5′ y los nuevos nucleótidos de la cadena en formación se van uniendo en la dirección 5′a 3′ para que las dos cadenas sean antiparalelas. En la figura podemos ver el ADN polimerasa catalizando la unión covalente (enlace fosfodiester) del primer grupo fosfato de una molécula de dATP con el extremo 3′ del grupo hidróxilo del último nucleótido en la hebra en formación. Del mismo modo, se puede observar en la figura la formación de puentes de hidrogeno entre las bases nitrogenadas de las dos hebras siguiendo el principio de complementariedad entre las bases (adenina con timina y citosina con guanina). (Adaptada de Hartwell y col., 2008).

El proceso de duplicación del ADN comienza con el desenrollamiento del ADN y la separación parcial de las dos cadenas que conforman la molécula de ADN. Recordemos que estas cadenas se encuentran unidas mediante puentes de hidrogeno a través de las bases nitogenadas siguiendo el principio de complementariedad entre bases púri-

cas y pirimidínicas. Las proteínas que necesitan energía (ATP) para romper estos puentes de hidrogeno, desnaturalizando la doble hélice de ADN son las helicasas.

La región del ADN que se encuentra abierta (las bases se encuentran separadas) se denomina burbuja de replicación. En dicha región se crean dos áreas en forma de 'Y', cada una de estas dos áreas se denominan horquillas de la replicación. La formación de estas horquillas se inicia en relación a las proteínas estabilizadoras. Éstas desempeñan la función de mantener la separación de los dos filamentos complementarios.

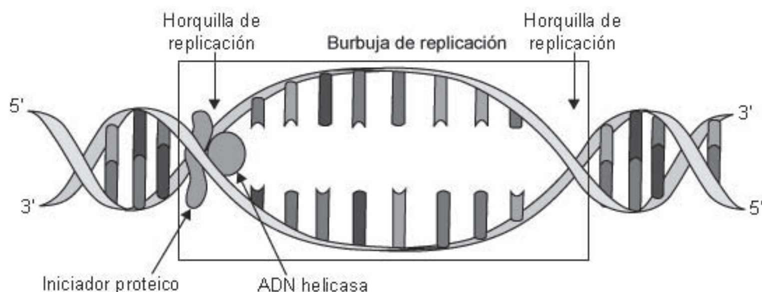


Figura 62. Burbuja de replicación con sus dos horquillas. El ADN helicasa es atraído por el iniciador proteico de la replicación (las primeras proteínas que reconocen y se unen al origen de la replicación). (Adaptada de Hartwell y col., 2008).

Una vez separadas las dos cadenas, cada una de ellas servirá como molde para la formación de las nuevas cadenas de ADN. El complejo enzimático ADN polimerasa III es el encargado de llevar a término la formación de estas nuevas cadenas.

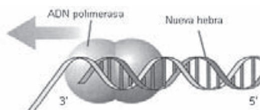


Figura 63. En 1956 Kornberg, un discípulo de Severo Ochoa, aisló un enzima que era capaz de formar polímeros de nucleótidos creando las cadenas de ADN en modelos in vivo: el ADN polimerasa. Hoy sabemos que las moléculas de ADN polimerasa se encuentran implicadas en la síntesis del ADN. A través del estudio de diferentes cepas mutantes de Escherichia coli, se ha podido comprobar que la polimerasa responsable de la replicación in vivo es el ADN polimerasa III.

Una vez formada la horquilla de replicación, existen diferentes proteínas que se encargan de estabilizarla facilitando la disminución de la tensión de enrollamiento producida por la replicación.

Dicha tensión puede producir un superenrollamiento. Para disminuir la tensión y evitarlo es importante el papel del ADN girasa (un enzima del grupo de las ADN topoisomerasas II en la *Escherichia coli*).

La fase de elongación consiste en la conexión de las secuencias correctas de nucleótidos en la nueva cadena de ADN. De este modo, la síntesis del ADN se produce en dirección 5′ -3′, para ello un enzima denominado primasa (un ARN polimersa) comienza el proceso de formación del ADN en localizaciones concretas de la cadena molde, formando un pequeño trozo de ARN que actuará como cebador al proporcionar un extremo 3′ para que el ADN polimerasa III pueda iniciar la formación del polímero de ácido nucleico. El cebador de ARN se debe extraer y tiene que reemplazarse por ADN. Este paso parece ser controlado por el enzima ADN polimerasa I que eliminará el cebador de ARN y reemplazará los nucleótidos.

La doble cadena de ADN es antiparalela, es decir el sentido de las dos cadenas es diferente debido a que presentan diferente polaridad. Una de las cadenas está dispuesta en el sentido 5′ a 3′, mientras que la otra lo está en el sentido 3′ a 5′. Por ello, en un extremo de la molécula de ADN, una de las cadenas acaba con un grupo hidroxilo en la posición 3′ mientras que la otra acaba en un grupo fosfato en la posición 5′. Debido a esta característica de la estructura y conformación del ADN, el ADN polimerasa III lleva a cabo el proceso de polimerización en la cadena líder siguiendo el sentido 5′ a 3′ de una forma continua. ¿Qué sucede en la cadena opuesta? En la cadena paralela, el proceso de replicación se lleva a término de una forma retrasada (es por ello, que se identifique frecuentemente como cadena retrasada). Para llevar a cabo la polimerización se necesita de la utilización de pequeños fragmentos, los fragmentos de Okazaki. Cada fragmento de Okazaki se une a un cebador de ARN. Al tratarse de una síntesis discontinua del ADN en la cadena retrasada, es necesario eliminar el cebador de ARN (que proporciona en extremo 3′ para poder polimerizar siguiendo el sentido 5′ a 3′) y unir los fragmentos de Okazaki. Éstos serán ensamblados por el ADN ligasa.

La síntesis en las cadenas adelantada y retrasada se puede llevar a cabo de una forma simultánea en una única horquilla de replicación. El ADN polimerasa III actúa en dímeros realizando la polimerización en cada una de las cadenas. La cadena retrasada forma un bucle o lazo para modificar la dirección física de la síntesis de ADN. Cada mitad de la ADN polimerasa III dimérica se une a una de las cadenas molde mediante una abrazadera deslizante.

La duplicación del ADN es un proceso bidireccional, existe una helicasa que trabaja en un sentido y otra que trabaja en sentido opuesto.

En las células eucariotas, la síntesis del ADN es muy parecida a la de las células procariotas, aunque resulta ser más compleja. Una primera diferencia que nos encontramos es que los cromosomas de las células eucariotas tienen múltiples inicios de la replicación. Un segundo aspecto importante claramente diferenciador es la cantidad de ADN polimerasas implicadas en la replicación del ADN eucariótico. Parece ser que las polimerasas α, δ y ε son críticas para la replicación del ADN nuclear, mientras que

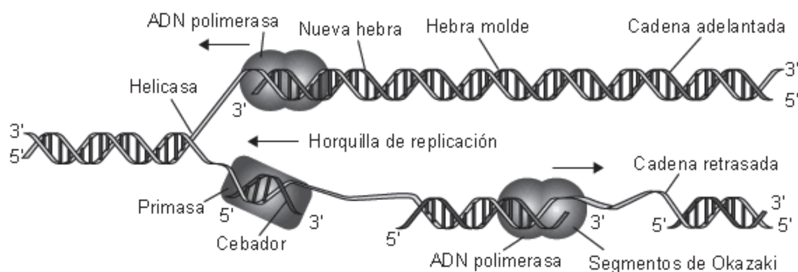


Figura 64. Representación esquemática de la síntesis de ADN (adaptada de Del Abril y col., 2001).

las polimerasas β y ζ estarían implicadas en la reparación del ADN. La polimerasa γ, por su parte, parece estar implicada en la replicación del ADN mitocondrial. Otro aspecto importante a tener presente es que el ADN de las células eucariotas se encuentra asociado a proteínas (histonas). Esto implica que en la duplicación del ADN, se tiene que llevar a cabo una distribución de los nucleosomas.

Hemos de tener presente que los cromosomas eucarióticos son lineales y no circulares como en los organismos procariotas. Esta conformación implica un problema que ocurre durante la replicación y que afecta a los extremos de los cromosomas lineales: aparece un hueco después de la síntesis de la cadena retrasada. Aquí desempeña un papel esencial un enzima: la telomerasa. Ésta es capaz de añadir repeticiones de nucleótidos al extremo 3’ de la cadena retrasada. La telomerasa permite que los extremos del cromosoma (telomeros) puedan actuar como inicio de replicación. Mediante la extensión de los extremos 3’ de los extremos del cromosoma, la telomerasa impide la pérdida de los telomeros.

7. La transcripción

El ADN de las células eucariotas se encuentra situado en el núcleo celular, mientras que la maquinaria para la síntesis de proteínas se halla en el citoplasma.

El ADN nunca sale del núcleo de la célula. Luego, ¿cómo es posible utilizar la información del ADN para sintetizar nuevas proteínas?

El proceso de transcripción consiste en sintetizar una molécula de ARN sobre un molde de ADN. Como resultado de este proceso obtendremos una molécula de ARNm que es complementaria a la secuencia especifica del gen de una de las dos cadenas de la molécula de ADN.

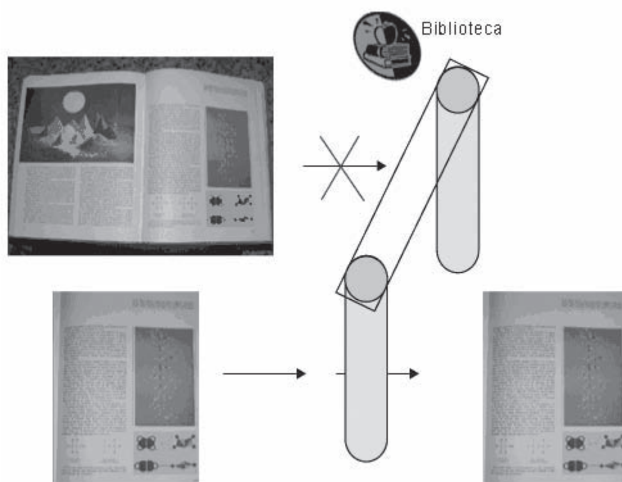


Figura 65. Imaginemos que vamos a una biblioteca y nos interesa la información específica que encontramos en un grueso libro de 2000 páginas. Sólo nos interesa una pequeña parte del libro (unas 20 páginas del mismo). Nos disponemos a obtener el libro mediante un préstamo bibliotecario y nos damos cuenta que se trata de una obra que está excluida de préstamo. Por ello, nos dirigimos a una de las máquinas fotocopiadoras de la biblioteca y realizamos una copia sólo de las páginas que nos interesan. Las fotocopias no son iguales que las páginas originales del libro: el libro tiene imágenes en color, las fotocopias son en blanco y negro, las páginas del libro son satinadas, las fotocopias son en papel reciclado, etc. De todas formas, la información que contiene el libro es la misma que la que contiene las fotocopias. Las fotocopias las podemos sacar de la biblioteca y las podemos utilizar para obtener la información que necesitemos. Una vez utilizadas, nos podemos deshacer de ellas y podemos reciclar el papel. Con la información genética sucede algo similar. El ADN no puede salir del núcleo celular, con lo cual la información codificada en el ADN se tiene que transcribir en ARN (es como si lleváramos a cabo la fotocopia de la información que necesitamos del libro que no puede salir de la biblioteca). No se transcribe todo el ADN, sólo transcribimos a un ácido ribonucleico (ARNm) la información de una secuencia de aminoácidos (gen). El ARNm puede salir fuera del núcleo a través de los poros nucleares (podemos sacar la información –fotocopias- de la biblioteca y utilizarla).

Cuando se sintetiza el ARN se utiliza el principio de complementariedad de bases, teniendo presente que en lugar de timina se utilizará como base el uracilo.

Tenemos que tener presente que el ARN es sintetizado en el núcleo de la célula y migrará al citoplasma para poner en marcha el proceso de traducción. En general, podemos decir que la cantidad de ARN es proporcional a la de proteína sintetizada.

La molécula que dirige la transcripción es la ARN polimerasa. Tal como veremos en el apartado de regulación genética, se ha podido comprobar que en células euca-

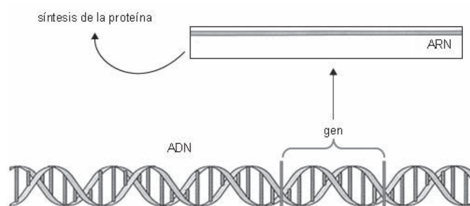


Figura 66. Imaginemos que queremos sintetizar una proteína determinada, como por ejemplo la queratina. En la molécula de ADN tendremos un fragmento que tendrá la información necesaria para sintetizar la queratina, es el gen de la queratiTna. Ese gen se transcribe en ARN mensajero y después éste saldrá del núcleo para sintetizar la queratina a partir de determinados aminoácidos.

riotas, existen tres ARN polimerasas para llevar a cabo el proceso de transcripción (ARN polimerasa I, ARN polimerasa II, ARN polimerasa III). El promotor para cada tipo de ARN polimerasa se acopla a diferentes factores de transcripción.

Este proceso empieza cuando el ARN polimerasa se une a la doble hélice de ADN en un lugar determinado (región de la cadena molde), llamado promotor. Los promotores contienen secuencias específicas de ADN (como la caja TATA) que son críticas para la unión de la enzima. En este promotor se deben haber unido una serie de señales, que son las que activan el proceso y lo promueven. La transcripción termina cuando la ARN polimerasa alcanza una región especifica del ADN ubicada al final del gen (señal de parada de la transcripción). La hebra de ARN sintetizada se libera y el ARN polimerasa se separa pudiéndose unir a otra secuencia promotora. Tal como hemos visto, no todo el ADN se transcribe en mensajero.

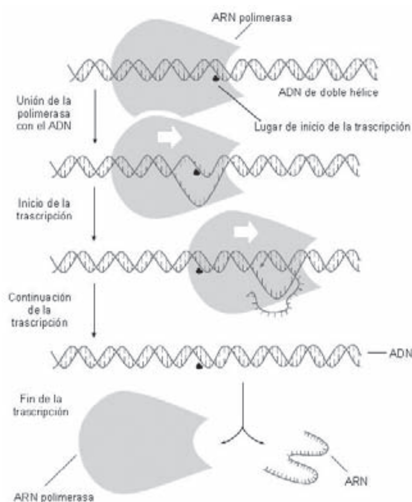


Figura 67. Esquema del proceso general de la transcripción. Podemos ver cómo se une el ARN polimerasa al ADN y la síntesis del ARN mensajero.

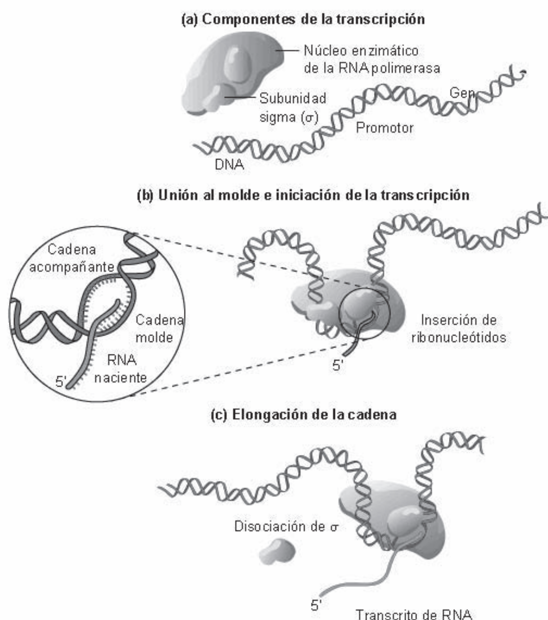


Figura 68. Esquema inicial de los primeros estadios del proceso de transcripción (adaptada de Klug y col., 2006).

El transcrito primario se modifica de forma previa a la traducción. De forma que se eliminan las secuencias intercaladas no codificantes (intrones) y se unen los exones. El trascrito de ARN se modifica inicialmente mediante la adición de una caperuza de 7-metil-guanosina (7mG) en el extremo 5′ y de una cola de poli A en el extemo3′. Estas modificaciones son esenciales para que el trascrito de ARN pueda seguir siendo procesado y pueda ser trasportado al citoplasma celular que es donde se pondrá en marcha la traducción.

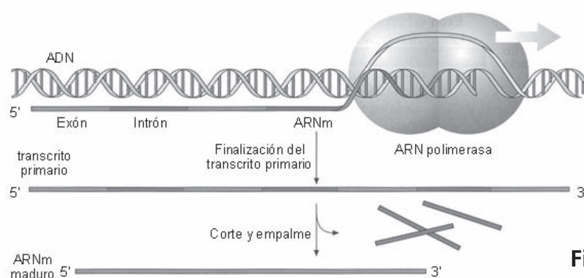


Figura 69 Procesamiento del ARNm (adaptada de Del Abril y col., 2001).

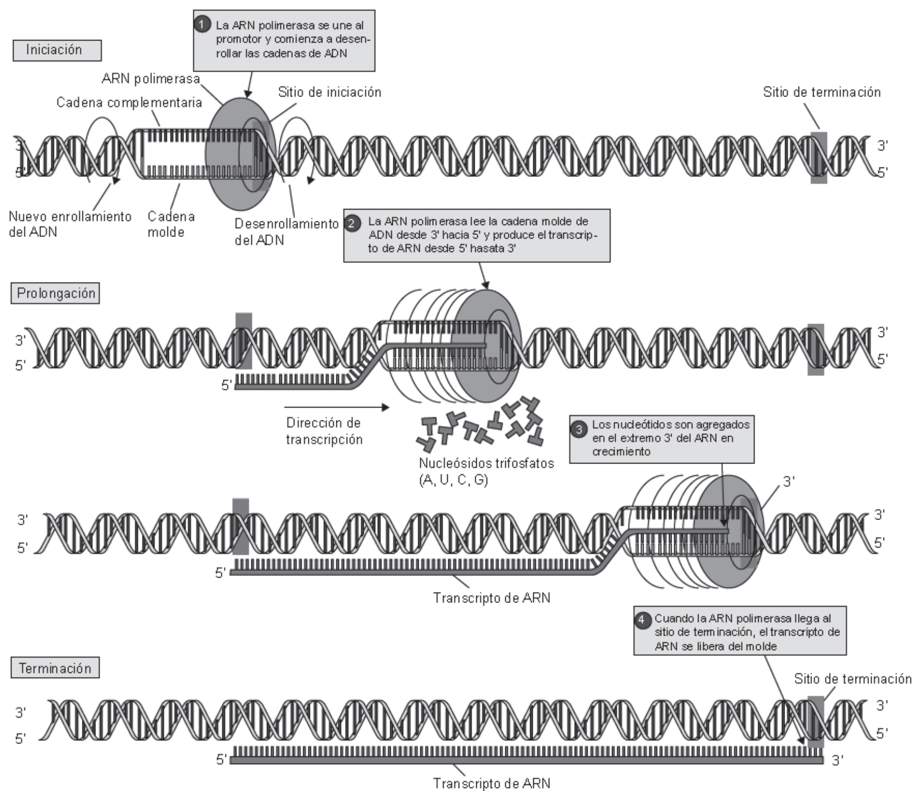


Figura 70. Resumen del proceso de transcripción catalizado por el enzima ARN polimerasa (adaptada de Purves y col., 2001).

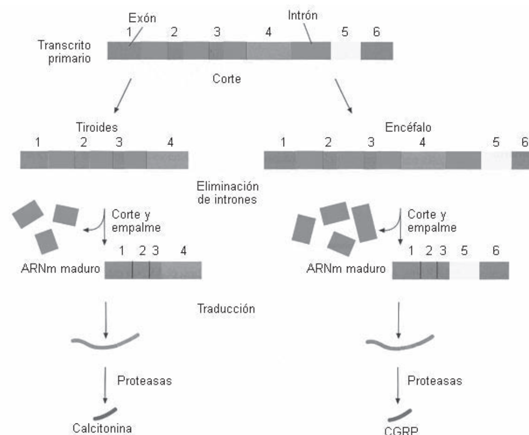


Figura 71. Diferentes tipos de procesamiento del trascrito primario (adaptada de Del Abril y col., 2001).

La secuencia de nucleótidos que conforman el pre-ARNm puede modificarse antes de la traducción (edición del ARN). Principalmente, se han estudiado dos tipos diferentes de mecanismos de edición del ARN: edición por inserción/deleción y edición por sustitución. Tal como hemos visto, no todo el ADN se transcribe en mensajero. Éste también se trascribe en ARN ribosómico y de transferencia. De igual forma, los ARN ribosómicos y de transferencia también experimentan el proceso de maduración que experimenta el mensajero. Por ejemplo, se ha podido comprobar que en células eucariotas, los ARN ribosómicos 18S, 28S y 5,8S provienen de un mismo trascrito primario.

En el apartado de regulación de la expresión génica se detallarán algunos aspectos importantes relacionados con la síntesis del ARN.

8. El código genético: el lenguaje de la vida

Una proteína es una molécula que contiene cientos de aminoácidos. Los aminoácidos se unen entre sí mediante enlaces peptídicos para formar las proteínas. Existen veinte tipos distintos de aminoácidos para crear los millares de proteínas del ser humano. La secuencia concreta de aminoácidos que conformará una proteína específica determinará la estructura tridimensional de la misma y su función biológica. El ADN dispone de la información necesaria para especificar los aminoácidos que conformarán una proteína determinada y en qué orden se establecerán dentro de la cadena polipeptídica. No obstante, los ácidos nucleicos son largas cadenas de nucleótidos compuestos por cuatro tipos diferentes de bases nitogrenadas. Con ello, queda patente la necesidad de un código que permita llevar a cabo una traducción del lenguaje de los ácidos nucleicos al lenguaje de las proteínas.

¿Cómo es posible codificar con cuatro letras la información existente sobre los veinte aminoácidos que podrán unirse en un orden concreto para formar una cadena polipeptídica? Si cada base codificara un aminoácido, el número máximo de aminoácidos que podría formar parte de las proteínas sería de cuatro. Si cada dos bases se codificará un aminoácido, el número de aminoácidos que se podrían utilizar sería de dieciséis. Por el contrario, si cada tres bases codificaran un aminoácido, el número de combinaciones posibles sería de sesenta y cuatro. Por lo tanto, al tener 20 aminoácidos se necesita llevar a cabo una lectura de las bases de tres en tres.

Por lo tanto, el lenguaje de la vida, o código genético, se basa en una lectura de agrupaciones de tres bases. Dichas agrupaciones de tres bases se denominan tripletes

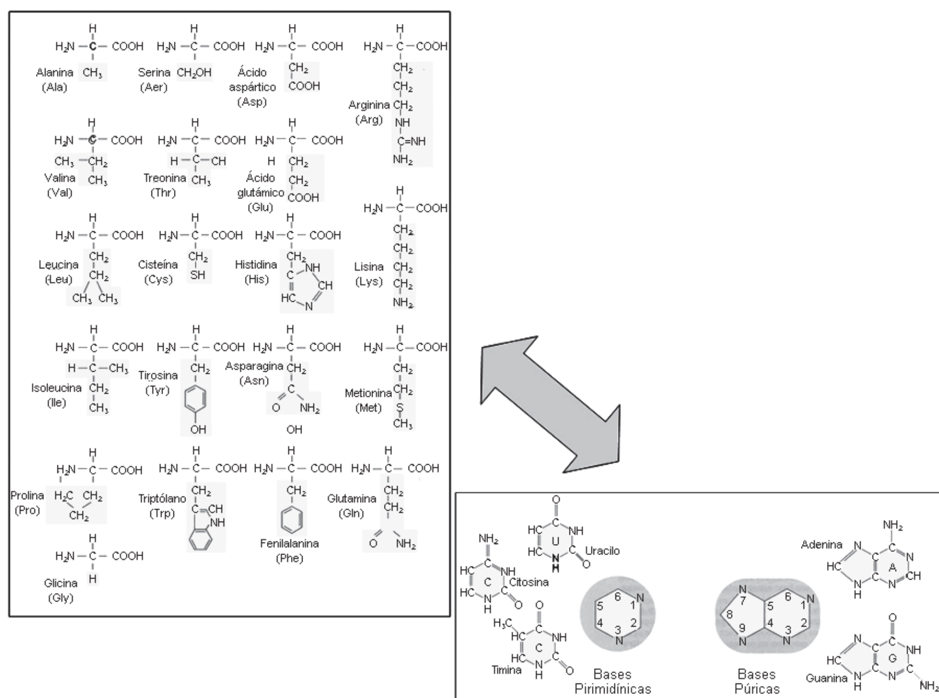


Figura 72. En el ser humano existen 20 aminoácidos que pueden conformar las diferentes proteínas. En los nucleótidos que forman los ácidos nucleicos sólo hay 4 bases nitogenadas.



Figura 73. El código genético consiste en el sistema de agrupación de nucleótidos (codones) en el ARN (transcrito a partir de ADN) que especifica los aminoácidos y el orden que ocuparán para formar una proteína.

en el ADN y codones en el ARNm. Para el ADN las bases que podrán conformar los tripletes son: adenina, guanina, citosina y timina. Por su parte, en el ARNm las bases que formarán los codones son: adenina, guanina, citosina y uracilo.

Las diferentes distribuciones en que se ubicarán las bases en el triplete, definirán los aminoácidos que se irán uniendo para formar una proteína. Es decir, cada agrupación de tres bases especificará un aminoácido.

1ª base	2ª base: U	C	A	G	3ª base
U	UUU, UUC: Phe UUA, UUG: Leu	UCU, UCC, UCA, UCG: Ser	UAU, UAC: Tyr UAA, UAG: Term	UGU, UGC: Cys UGA: Term UGG: Trp	U C A G
C	CUU, CUC, CUA, CUG: Leu	CCU, CCC, CCA, CCG: Pro	CAU, CAC: His CAA, CAG: Gln	CGU, CGC, CGA, CGG: Arg	U C A G
A	AUU, AUC: Ile AUA AUG: inic.	ACU, ACC, ACA, ACG: Thr	AAU, AAC: Asn AAA, AAG: Lys	AGU, AGC: Ser AGA, AGG: Arg	U C A G
G	GUU, GUC, GUA, GUG: Val	GCU, GCC, GCA, GCG: Ala	GAU, GAC: Asp GAA, GAG: Glu	GGU, GGC, GGA, GGG: Gly	U C A G

Figura 74. La figura muestra el código genético. Éste se centra en las reglas de correspondencia entre las bases nitogenadas de los nucleótidos que conforman los ácidos nucleicos y las secuencias de aminoácidos que conforman las proteínas. Se trata de un código que permite traducir el lenguaje de los ácidos nucleicos al lenguaje de las proteínas. Las bases nitogenadas de los nucleótidos que forman los ácidos nucleicos (adenina, guanina, citosina y timina para el ADN, y adenina, guanina, citosina y uracilo para el ARN) constituyen los "signos" del código genético. La lectura del código se realiza de tres en tres bases, formando agrupaciones denominadas codones (en el caso del ARNm). Cada codón especifica un aminoácido, por lo tanto el código genético es redundante o degenerado, ya que un aminoácido puede ser codificado por más de un codón. Además, el código genético es un código sin superposición, ya que un nucleótido sólo pertenece a un codón y no a varios. Su lectura se ha de realizar de una forma lineal (sin comas). Así la lectura del ARNm se inicia en un punto y avanza de codón en codón, sin separación entre ellos. Es importante recordar que un gen es una secuencia lineal de nucleótidos que ocupa un lugar físico concreto en un cromosoma. Mediante la transcripción se obtendrá el ARNm que contendrá la combinación de codones que se traducirá en una secuencia lineal de aminoácidos. De los 64 codones, 6l especifican aminoácidos particulares. Los otros 3 codones son señales de detención, que determinan la finalización de la cadena. Los codones UAA, UAG y UGA codifican la terminación del proceso, mientras que el codón AUG implica la iniciación del proceso con la unión del aminoácido metionina. Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Ile: isoleucina; Ini: iniciación; Val: valina; Ser: serina; Pro: prolina; Thr: treonina; Ala: alanina; Tyr: tirosina; Term: terminación; His: histidina; Gln: glutamina; Asn: aspargina; Lys: lisina; Asp: aspartato; Glu: glutamato; Cys: cisteína; Trp: triptófano; Arg: arginina; Gly: glicina. Met: metionina.

8.1. Propiedades del código genético

El código genético es redundante o degenerado debido a que un aminoácido puede ser codificado por más de un codón. Esto ocurre en dieciocho de los aminoácidos, la metionina y el triptófano están especificados sólo por un codón.

La segunda propiedad del código genético es que cada agrupación de tres ribonucleótidos (codón) especifica un solo aminoácido, con lo cual no presenta ambigüedades.

En tercer lugar, la lectura del código se ha de realizar de una forma lineal (sin comas y sin ninguna interrupción). Así la lectura del ARNm se inicia en un punto y avanza de codón en codón, sin separación entre ellos. Es importante recordar que un gen es una secuencia lineal de nucleótidos que ocupa un lugar físico concreto en un cromosoma. Mediante la transcripción se obtendrá el ARNm que contendrá la combinación de agrupaciones de bases ribonucleotídicas que se traducirán en una secuencia lineal de aminoácidos.

La cuarta de las propiedades del código genético se basa en señales de inicio y terminación del proceso. El codón AUG es la señal de inicio especificando el aminoácido metionina. No obstante, dicho aminoácido se inserta no formilado en la cadena polipeptídica. En raras ocasiones el codón GUG (que especifica habitualmente el aminoácido valina) puede codificar el aminoácido metionina, constituyendo una señal de iniciación. En cuanto a la terminación, existen tres señales formadas por la agrupación de los ribonucleótidos siguientes: UAG, UAA y UGA. Dichas señales no codifican ningún aminoácido (con lo cual, no son reconocidas por ningún ARN de transferencia).

En quinto lugar, es necesario destacar que el código genético no se solapa. De tal forma que iniciado el proceso cada ribonucleótido forma parte sólo de una agrupación (codón).

Por último, se trata de un código que resulta casi universal. Hasta los inicios de los años ochenta, se pensaba que este código era universal, es decir, que todos los seres vivos lo utilizaban para traducir el mensaje de los ácidos nucleicos a las proteínas. Hoy en día sabemos que existen algunas excepciones (por ejemplo, en el ADN mitocondrial de levaduras y del ser humano, en genes nucleares de algunos protozoos ciliados, etc.).

9. La traducción

Una vez ya tenemos transcrita en el ARN la información contenida en los genes, debemos "traducirla" a polipéptidos siguiendo las reglas del código genético. Tal como hemos visto, las proteínas son cadenas de aminoácidos que están plegadas en

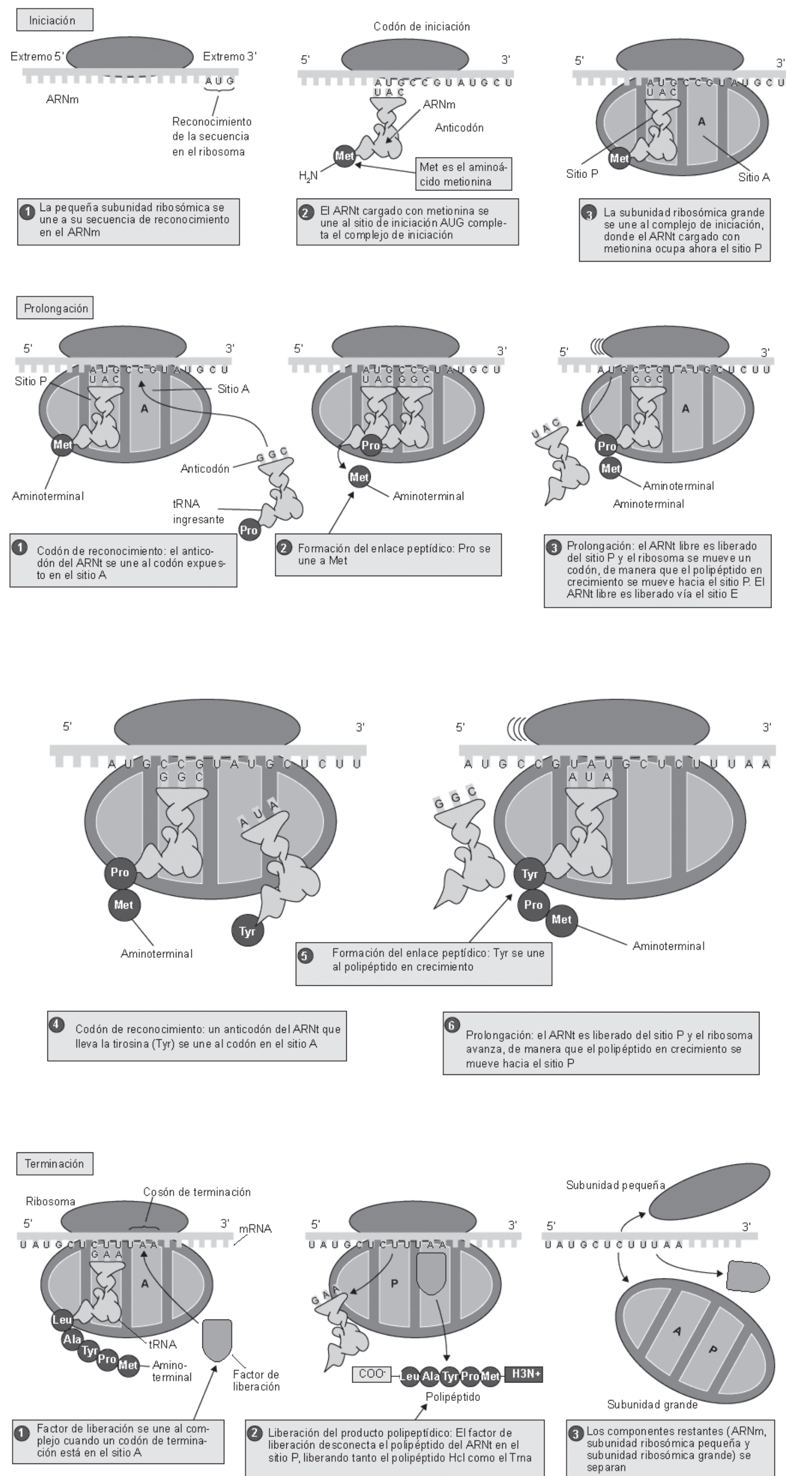


Figura 75. Equema general del proceso de traducción (adaptada de Purves y col., 2001).

el espacio y que tienen una función fisiológica muy específica. Hablamos de traducción porque pasamos de un lenguaje basado en la complementariedad de bases y en las bases individuales a un lenguaje basado en aminoácidos.

La secuencia de aminoácidos que conforman la estructura primaria de una proteína queda codificada en el ARNm. La síntesis de la proteína se lleva a acabo en los ribosomas. Un ribosoma tiene dos subunidades: una subunidad grande (60S, ARN 28S + 49 proteínas) y una subunidad pequeña (40S, ARNr 18S + 33 proteínas).

Mediante un intrincado mecanismo enzimático, los ARN de transferencia van incorporando los aminoácidos especificados por la secuencia lineal de codones del ARNm. Por ello, hemos de tener presente que tiene que existir tantos ARNs de transferencia como codones diferentes en el ARNm. En el ARNt hay un triplete de nucleótidos (anticodón) que es complementario al codón del ARNm, de manera que el aminoácido que trasporta cada ARNt es el que especifica su codón. De esta forma se puede seguir las leyes del código genético para saber qué aminoácido corresponde y en qué posición para la síntesis de una determinada proteína.

Los ARNt transportan los aminoácidos que correspondan, al ribosoma para la síntesis de una proteína. Dichos aminoácidos se unen en el extremo 3' de los ARNs de transferencia. Un proceso enzimático (carga del ARNt) es el encargado de que cada ARNt lleve el aminoácido que corresponde con su anticodón (enzimas denominadas aminoacil ARNt sintetasas).

La traducción puede dividirse en tres pasos:

- Iniciación.
- Prolongación o elongación.
- Terminación.

El proceso se podría esquematizar de la forma siguiente:

- INICIACIÓN
  El mensajero se une a la subunidad pequeña del ribosoma junto con los factores de iniciación (IF1, IF2 e IF3). Un ARNt que trasporta el aminoácido metionina se une al codón del ARNm en el sitio P del componente de traducción (es lo que denominamos complejo de iniciación). Se libera el IF3 y la subunidad grande del ribosoma se une al complejo, liberándose los factores de iniciación 1 y 2. Seguidamente se une (al sitio A del ribosoma) el siguiente ARNt cuyo anticodón es complementario al siguiente codón del ARNm.

- PROLONGACIÓN
  Gracias al EF-Tu se posibilita el inicio de la prolongación. Se genera un enlace peptídico entre los aminoácidos (peptidil transferasa) y el ARNt que se ha que-

dado sin carga (sin aminoácido) se desplaza al sitio E, saliendo posteriormente del ribosoma. El ARNm se transloca tres bases hacia la izquierda, de modo que el ARNt que carga con los dos aminoácidos se mueve al sitio P (la acción del EF-G es crítica para completar este primer paso). Posteriormente, entra en el sitio A (ayudado por el EF-Tu) el tercer ARNt (cuyo anticodón sea complementario al codón siguiente del ARNm) cargado con un nuevo aminoácido. Se lleva a cabo un nuevo enlace peptídico formando un tripéptido. El ARNt que

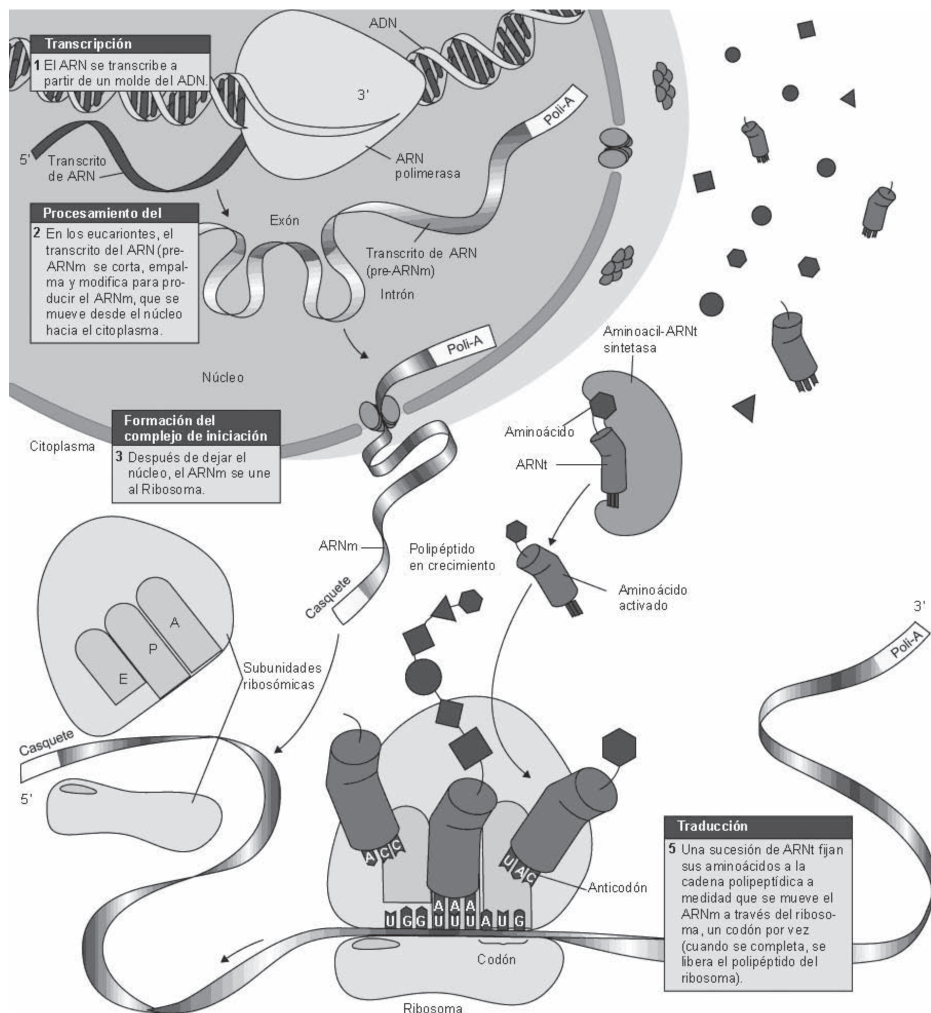


Figura 76. En la figura podemos observar el esquema general de los procesos de transcripción y traducción (adaptada de Hartwell y col., 2008).

se ha quedado sin carga (sin aminoácido) se desplaza al sitio E, saliendo posteriormente del ribosoma. El ARNm se transloca tres bases hacia la izquierda, de modo que el ARNt que carga con los tres aminoácidos se mueve al sitio P. Se continúa el proceso hasta llegar al codón de terminación del ARNm.

– TERMINACIÓN.
  Tal como se vio en el apartado del código genético, la terminación del proceso de traducción se encuentra señalada por tres tripletes: UAA, UAG y UGA. Cuando aparece el codón de terminación en el ARNm implica la acción de factores de liberación (o de terminación) que dependen del GTP que escinden la cadena polipeptídica del ARNt terminal, liberándola del complejo de traducción. Por lo tanto, los componentes del complejo de traducción se separan y el polipéptido se pliega en la proteína.

Al seguir la fase de prolongación y en el momento que la zona inicial del ARNm ya ha pasado por el ribosoma, el ARNm se libera y puede asociarse con otra subunidad pequeña para iniciar de nuevo el proceso. Este mecanismo se puede repetir varias veces en una misma molécula de mensajero, dando lugar a un polirribosoma.

10. Mutaciones

La función del material genético es albergar y transmitir la información a la progenie. Para ello, existen diferentes mecanismos que ayudarán a regular y solventar la integridad del ADN, evitando que sufra alteraciones. No obstante, en ocasiones se da lugar alteraciones que no se pueden corregir ni reparar. Se estima que uno de cada mil errores que ocurren no es reparado, de modo que la información que se alberga en esa porción de material genético queda alterada de una generación a la sucesiva ocasionándose una mutación.

Las modificaciones que puede sufrir nuestro ADN son múltiples. Por un lado, puede modificarse un solo gen (mutaciones génicas). También puede ocurrir que las alteraciones afecten a cambios en el número de cromosomas (mutaciones genómicas), o bien que afecten a la estructura del propio cromosoma (mutaciones cromosómicas).

Las mutaciones que afectan a un solo gen (mutaciones génicas) pueden producirse por diferentes causas. Hemos de partir de la idea que al tratarse de mutaciones en genes específicos, las alteraciones se circunscribirán a cambios en los nucleótidos que conforman dicho gen. De esta forma, por ejemplo, puede ser ha haya una pérdida de algunos de estos nucleótidos. Este tipo de mutación se denomina **deleción**

(por ejemplo,…GCCATCGAA… en lugar de...GCCTTAATCGAA…). Otro tipo de mutación son las **inserciones**. Esta mutación génica ocurre cuando se inserta uno o más pares de nucleótidos (por ejemplo,…GCCCAATTAATCGAA… en lugar de…GCCTTAATCGAA…). Las **inversiones** es un tipo de mutación génica que implica que un conjunto de nucleótidos de un gen sean introducidas en orden opuesto (por ejemplo,…GCCATAATGAA… en lugar de… GCCATAATGAA…). Las **sustituciones** son mutaciones que ocurren cuando un nucleótido es modificado por otro nucleótido distinto (por ejemplo,… AGTCCATAATGAA… en lugar de… ATCATAATGAA…). No obstante, en muchas de las ocasiones, las mutaciones que afectan a un solo gen se deben a alteraciones en un solo nucleótido. Este tipo de mutaciones génicas se denominan **mutaciones puntiformes**.

Las mutaciones puntiformes pueden tener diferentes efectos sobre la síntesis de polipéptido que codifica el gen. Hablamos de **mutaciones silenciosas** cuando la modificación es de un solo nucleótido (mutación puntiforme) sin generar alteraciones fenotípicas. ¿Cómo es posible que no se modifique la estructura del polipéptido que codifica el gen? La respuesta la podemos encontrar en el código genético. Recordemos que el código genético es redundante. De esta forma, es posible que la modificación de uno de los nucleótidos en los tripletes no altere el producto final debido a que según el código correspondería el mismo aminoácido. Otro tipo de mutación puntiforme son las **mutaciones sin sentido**. En este caso, el cambio de un solo nucleótido en uno de los tripletes de ADN genera el cambio de un codón de ARNm que codifica un aminoácido en un codón de paro, con lo cual se interrumpe la síntesis del polipéptido de forma avanzada. Las **mutaciones erróneas** son aquellas mutaciones puntiformes que suceden cuando se modifica un nucleótido por otro nucleótido en la secuencia de ADN. Esto implica que el codón de ARNm que codificaba un aminoácido determinado se convierta en otro codón que codifica otro aminoácido. Con una mutación errónea se modifica la estructura primaria de la proteína sintetizada y, por lo tanto, esto puede afectar a la estructura tridimensional de la misma e incluso a su función biológica. Por último, otra de las modificaciones que puede suceder son los **desplazamientos de pauta de lectura**. En este tipo de mutación puntiforme, cuando hay una inserción o una pérdida de un nucleótido durante la duplicación del material genético se desplaza la pauta de lectura del mensajero, de tal forma que el producto final (polipéptido) que codificaba el gen es diferente.

La modificación de un nucleótido o varios puede implicar la aparición de graves alteraciones en el fenotipo de una persona. Se ha podido comprobar que diferentes alteraciones congénitas son provocadas por este tipo de mutaciones, por ejemplo algunas alteraciones metabólicas como la fenilcetonuria o la alcaptonuria (las dos, enfermedades de carácter recesivo).

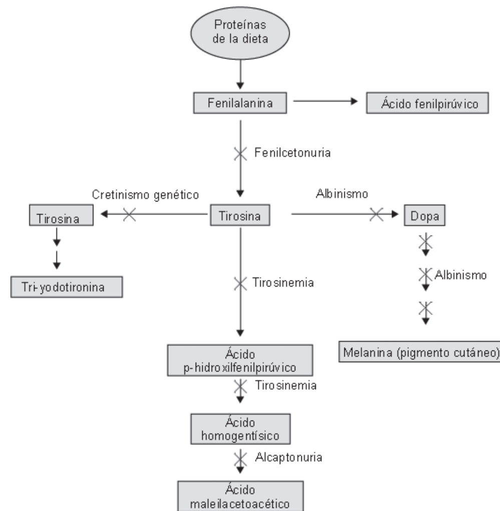


Figura 77. En la figura podemos observar diferentes rutas metabólicas que dan lugar a la síntesis de diversos productos biológicos. La alteración de alguno de los pasos ubicados en estas rutas puede implicar la aparición de importantes alteraciones como la fenilcetonuria, el cretinismo genético, la tirosinemia, el albinismo o la alcaptonuria. Se trata de alteraciones de tipo metabólico producidas por mutaciones génicas que afectan a las enzimas implicadas en las rutas metabólicas presentadas (adaptada de Del Abril y col., 2001).

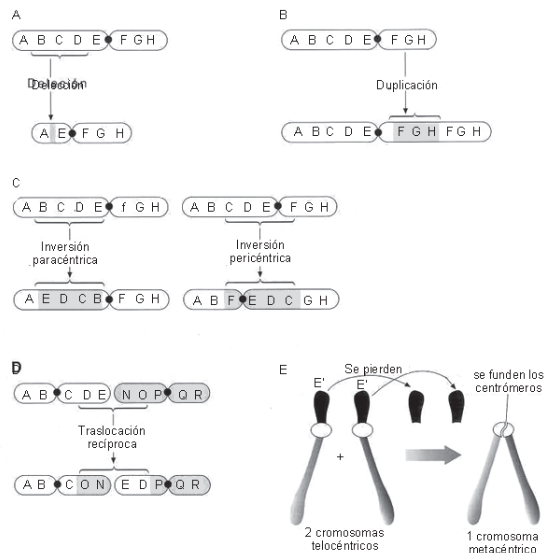


Figura 78.. Algunas de las mutaciones que afectan a la estructura de los cromosomas (adaptada de Del Abril y col., 2001).

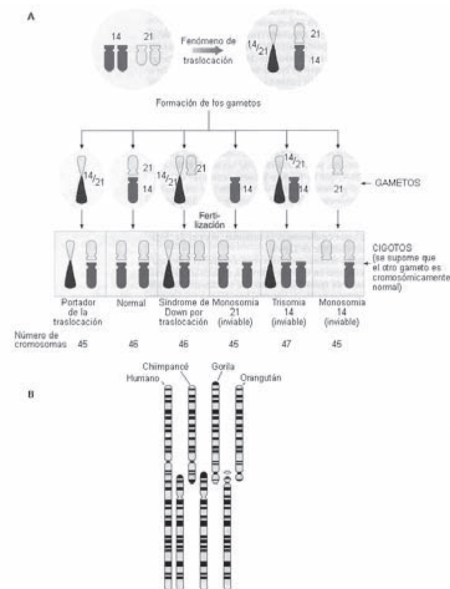


Figura 79. En la parte A de la imagen podemos ver un esquema de la aparición del Síndrome de Down producido por el fenómeno de traslocación robertsoniana 14/21. En la parte B, se muestra las semejanzas estructurales entre el cromosoma 2 del ser humano y los cromosomas correspondientes en diferentes primates (adaptada de Del Abril y col., 2001).

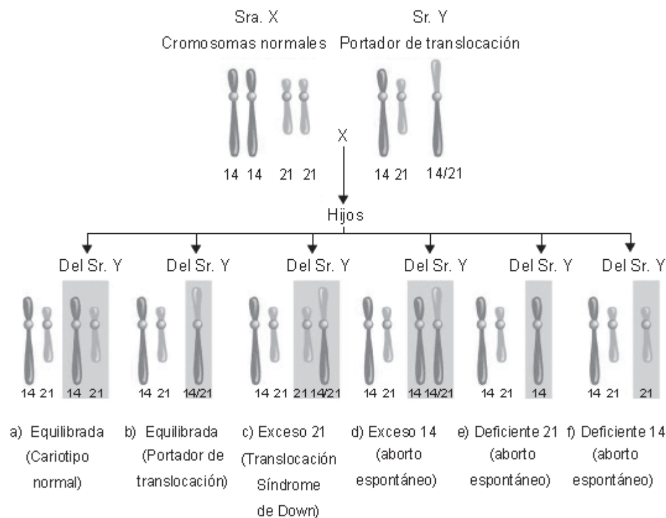


Figura 80. Posible descendencia del cruce de una mujer sin mutación y de un varón portador de la traslocación 14/21.

Por lo que se refiere a las mutaciones que afectan a la estructura de los cromosomas (mutaciones cromosómicas), hemos de tener presente que existen diferentes tipos en función del mecanismo y del trozo de ADN que afecte. Algunas de las alteraciones estructurales que podemos encontrar son las siguientes:

1. En ocasiones se puede escindir un trozo de un cromosoma (deleción).
2. Otras veces el trozo delecionado de un cromosoma se une a otro cromosoma (traslocación).
3. En otras ocasiones el trozo de ADN se inserta en el mismo lugar pero en sentido inverso (inversión).
4. Puede ocurrir que un trozo del cromosoma se replique dos veces (duplicación).

En relación a las alteraciones que afectan a cambios en el número de cromosomas (mutaciones genómicas), hemos de destacar que hay diferentes tipos en función de si el número de cromosomas de una célula (o de la totalidad de células) es múltiplo exacto del número haploide (n) y distinto del número diploide (2n) (poliploidía), o bien si el número de cromosomas de una célula no es el número haploide ni múltiplo exacto del número haploide normal (aneuploidía).

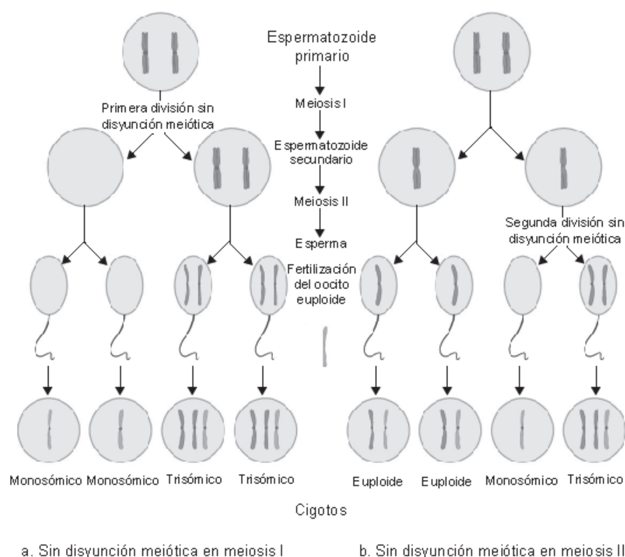


Figura 81. Fenómeno de no disyunción meiótica. Este fenómeno puede ocurrir tanto en la meiosis I como en la meiosis II y puede dar lugar a individuos euploides (sin la alteración), monosómicos (2n-1) o trisómicos (2n+1).

Este tipo de alteraciones pueden ocurrir por errores en los procesos de división celular (mitosis o meiosis) o bien por otras causas relacionadas con el proceso de fecundación y el de duplicación cromosómica.

Tanto las alteraciones en la estructura del cromosoma como las alteraciones en su número se desarrollarán con más detenimiento en el apartado de anomalías cromosómicas.

A pesar de todo lo que acabamos de ver, hay que tener presente de los errores que suceden durante la replicación del ADN tienen una tasa muy baja (1 error por cada 1000.000 replicaciones). Los errores que ocurren suelen no tener efecto o el efecto es nimio en relación a la actividad genética. En algunas ocasiones, las mutaciones sí que pueden afectar gravemente al fenotipo de la persona, alterando el polipéptido que codifica el gen mutado. No obstante, también algunas mutaciones pueden tener efectos beneficiosos sobre el ser humano al aumentar la variabilidad dentro de la especie y facilitar la adaptación de aquellos individuos que han perpetuado sus propios genes. Imaginemos que una mutación se da en una célula sexual (gameto) de un individuo. Dicha mutación podrá trasmitirse a los descendientes de este individuo y, de esta forma, pasará de una generación a otra. Supongamos que dicha mutación provoca algún cambio en el fenotipo que implica una ventaja clara para la supervivencia del individuo. Así, los individuos que tengan la mutación llegarán a la madurez sexual, podrán perpetuar sus genes en la descendencia y, a su vez, trasmitir la mutación ventajosa. Todo el reservorio de mutaciones adaptativas y favorables para la conservación de una determinada población de sujetos podrá llevar al impulso de una nueva especie (selección natural).

Por último, destacar que en algunas ocasiones las mutaciones pueden modificar el fenotipo en relación a manifestaciones diferenciales en los descendientes del progenitor que tiene la mutación. Por ejemplo, las mutaciones dinámicas ocurren cuando se da una repetición anómala de un triplete de bases en un trozo de ADN (gen). Este tipo de mutación puede inducir el fenómeno de anticipación de un gen, de manera que si ese gen es el responsable de una patología determinada, ésta se manifestará en los descendientes de manera temprana y con una sintomatología más acusada.

11. Control epigenético, modificaciones y niveles de la expresión genética

A excepción de las células sexuales (que tienen sólo un cromosoma de cada par), el resto de células de nuestro cuerpo tiene la misma información genética: genes ubi-

cados en diferentes lugares de los 23 pares de cromosomas. Cada tejido del organismo se encuentra compuesto por diferentes tipos de poblaciones celulares. ¿Cómo puede ser que todas las células tengan la misma información genética y que su función sea tan diferente? Dicho de otra forma, ¿qué es lo que hace que, por ejemplo, una célula pancreática pueda liberar insulina en ciertos momentos del día en relación a los procesos metabólicos, mientras que una célula piramidal de la médula espinal libere acetilcolina a través de su botón terminal para generar la contracción muscular? La respuesta inicialmente puede parecer sencilla y es que cada tipo celular fabricará unas proteínas específicas. ¿Y si nos centramos en las diferencias morfológicas de las células? ¿Qué es lo que hace que un hepatocito tenga una morfología determinada mientras que una célula muscular tenga otra significativamente diferente? La respuesta inicial la podríamos completar argumentando que en cada tipo de célula, los genes que se expresan son distintos.

Hemos de tener presente que aproximadamente en cada tipo de célula se expresan sólo un 5% de sus genes. De este modo, por ejemplo, en una neurona se activarán y expresarán unos genes que permanecerán inactivos en una célula de la piel. Los genes que se expresen en la neurona serán aquellos que le permitan llevar a cabo sus funciones y, por lo tanto, codificar las proteínas que necesite esa neurona.

Llegados a este punto, una pregunta clave es la siguiente: ¿qué mecanismo o sistema tiene la capacidad de establecer que en una célula se expresen unos genes mientras que en otras células lo hagan otros genes distintos? Es harto complicado contestar a esta pregunta con los conocimientos que disponemos actualmente. A pesar de que todavía quede mucho camino por andar, es cierto que hay algunos aspectos que sí se conocen. Se ha podido comprobar que existen diferentes moléculas (proteínas, ARNs, hormonas, factores de crecimiento, etc.) que son capaces de regular la actividad de los genes. Aquí es donde desempaña un papel fundamental la epigénesis o control epigenético. El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen.

Partiendo de que los factores epigenéticos son los responsables que las neuronas sean neuronas y que los hepatocitos sean hepatocitos, cabría preguntarse si es posible que haya alguna interacción con estímulos ambientales. De hecho, hoy en día son múltiples las evidencias experimentales que sugieren que diferentes factores epigenéticos son los responsables de activar los genes en respuesta a diferentes estímulos ambientales. Imaginemos dos sujetos que son genéticamente idénticos, por ejemplo dos hermanos gemelos homocigóticos. A pesar de que genéticamente estos gemelos comparten el 100% de la carga genética, podemos encontrar diferencias notables entre ellos en relación a múltiples factores más o menos complejos. En definitiva, ¿qué es lo realmente crucial, los genes que tenemos o cuándo y cómo se expresan dichos genes?

Un aspecto importante a destacar dentro de los mecanismos implicados en relación a la modificación de la acción de un determinado gen sin la alteración del ADN de dicho gen es la disparidad encontrada entre los genes del ser humano y la cantidad de proteínas que se producen en el organismo. Se estima que la producción proteica ronda entre los 500 y 1000 x 10^3 proteínas. ¿Cómo es posible que la cantidad total de proteínas diferentes que produce nuestro organismo supere al total de genes que contiene el genoma humano? Diferentes evidencias experimentales han sugerido algunos mecanismos que podrían explicarlo. Por un lado, los mecanismos de *splicing* alternativo explicarían la obtención de proteínas diferentes en función de los trozos del gen que se transcriban y traduzcan. Un segundo mecanismo estaría relacionado con la combinación de genes, de tal forma que los aminoácidos que forman las proteínas podrían combinarse de múltiples formas para producir proteínas diferentes. Por último, un tercer mecanismo que podría clarificar esta disparidad sería la modulación de la expresión de los genes.

En definitiva, el control epigenético desempeña un papel crítico en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. Por un lado, dicho control permite que cada célula se diferencie fisiológica y morfológicamente a pesar de tener el mismo ADN que otras células cuya diferenciación será totalmente diferente. De forma añadida, los mecanismos implicados en el control epigenético permiten que las células que conforman un organismo asuman configuraciones específicas que supongan la génesis de las diferentes estructuras corporales y de los órganos internos. Además, dichos mecanismos también permitirán que las diferentes proteínas que necesita una determinada célula en momentos temporales claramente diferenciados se sinteticen en relación a estos requerimientos y no de manera libre conllevando a una producción ingente o a una producción insuficiente de las mismas.

En genética humana, existen algunos ejemplos que ponen de manifiesto la importancia de la regulación y los cambios fenotípicos ligados a diferentes aspectos. Un fenómeno que merece especial atención es el de **impronta genética**. Se trata de un fenómeno que manifiestan ciertos genes por razón del cual un mismo gen se expresa de forma diferente en función de si se ha heredado de la madre o del padre.

Un ejemplo de este fenómeno son los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Se ha podido comprobar diferentes alteraciones localizadas en la banda 11 del brazo largo del cromosoma 15 (15q11). Esta región manifiesta una expresión diferente en función de si los cromosomas son paternos o maternos. En un individuo normal el alelo materno es metilado, mientras que el paterno es desmetilado. A veces, puede ocurrir que haya un error por parte de uno de los progenitores resultando en la deleción de dicha región del cromosoma 15. Si la deleción se hereda del padre, el resultado el síndrome de Prader-Willi que cursa con obesidad, hipogonadismo e hipotonía. Mientras que si la deleción se hereda de la madre, el resultado es el síndrome

de Angelman que cursa con temblores, epilepsia, expresiones faciales de sonrisa permanente, etc.

Otro fenómeno a destacar es el de **pleiotropia**. Se ha de tener presente que un mismo gen en función del tipo de tejido en el que se exprese puede tener efectos muy diferentes en diversas zonas de nuestro organismo. Del mismo modo, en algunas ocasiones podemos comprobar que un mismo efecto puede estar causado por diferentes genes o conjunto de genes. Cuando sucede esto hablamos de **heterogeneidad genética**.

Se ha de tener presente que cuando se da una interacción entre genes ubicados en distintos *loci* hablamos de un fenómeno conocido como **epistasia**. En la epistasia, un genotipo determinado para un gen específico impide que se manifieste el fenotipo esperado para otro gen. Recordemos que cuando hablamos del fenómeno de dominancia se trata de una interacción genética dentro del mismo locus, mientras que en el caso de la epistasia la interacción genética se da entre *loci*. En definitiva, hemos de tener presente que algunos rasgos fenotípicos son producto de múltiples genes que interactúan entre ellos (epistasis) y que recogen variadas influencias de factores ambientales.

Es cierto que los genes pueden expresarse de forma diferencial en relación al ambiente. Por ejemplo, hoy en día para algunos tipos de patologías se habla de factores ambientales de riesgo y factores ambientales protectores. Es posible, aumentar la expresión de los genes de riesgo para una determinada enfermedad cuando la persona está expuesta a factores ambientales de riesgo. Del mismo modo, también se puede disminuir la expresión de los genes de riesgo aportando factores ambientales protectores. En psicopatología, por ejemplo, se ha podido comprobar que el estrés (teniendo sobre todo presente los efectos fisiológicos de una respuesta a largo plazo en relación a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) constituye uno de los factores ambientales que pueden aumentar de manera notable los efectos de los genes de riesgo de algunas alteraciones. De forma añadida, es necesario tener presente la interacción (control genético de la sensibilidad hacia el medio ambiente) que se da entre los factores genéticos y los factores ambientales. En definitiva, los factores genéticos y los factores ambientales no actúan independientemente los unos de los otros en la génesis y explicación de la manifestación de algunos rasgos fenotípicos vertebrales dentro de la psicología. De hecho, sólo los genes mutantes con una alta **penetrancia** actúan sin interacción con el medio ambiente. Cuando hablamos de penetrancia, ¿a qué nos estamos refiriendo? La penetrancia se refiere a la frecuencia con que un gen dominante o un gen recesivo en homocigosis, se manifiesta fenotípicamente a nivel poblacional. La penetrancia puede tomar valores que van de 0 a 1. Si un gen tiene una penetración de 1 quiere decir que la penetrancia es completa (se manifiesta fenotípicamente el 100% de las veces). Cuando el valor es diferente a 1, la penetrancia es incompleta o nula (en el caso de que su valor sea de 0). Por ello, un gen dominante

presente en el genotipo no se manifiesta siempre en el fenotipo. Este fenómeno se puede explicar por los fenómenos de epistasis y/o las interacciones que despliegan los factores ambientales sobre el gen en cuestión. De todas formas hemos hablado de la expresión fenotípica a nivel poblacional y de frecuencias, pero ¿qué sucede en un sujeto en cuestión? ¿Cómo podemos analizar la penetrancia a nivel individual? A nivel individual, la penetrancia es un fenómeno de todo o nada. Si tenemos un gen dominante con una penetrancia de 0.6, significa que en un determinado conjunto poblacional de cada 10 personas que tengan el gen sólo manifestarán el rasgo 6 de ellas. No obstante, para esas 10 personas la manifestación seguirá un fenómeno de todo o nada.

Otro aspecto a tener presente en relación a las interacciones que pueden poner en marcha los genes es de las variaciones en la expresión de los genes. Existe un fenómeno en genética denominado **expresividad variable**, que se refiere a que un mismo gen puede manifestarse en grados diferentes en sujetos distintos. De esta forma, cuando un gen penetra, éste se puede manifestar de forma diferencial en personas diferentes en relación al grado de expresividad. Por normal general, los genes dominantes manifiestan expresividad variable, mientras que los recesivos carecen de ella.

Por otro lado, se ha podido comprobar que la repetición erronea de un triplete de bases de un gen (mutación dinámica) puede generar un fenómeno de **anticipación** genética. De esta forma, la manifestación de una patología en los descendientes que han heredado el gen induce que ésta se de con una sintomatología más grave y en edades más tempranas.

En relación a las mutaciones dinámicas, un caso a tener presente es el síndrome de frágil X. Este síndrome tiene su causa en la expansión anómala de un triplete (CGG), que genera un estrechamiento del cromosoma X en la región q27.3. En este síndrome se da la **paradoja de Sherman** según la cual una premutación (55 a 200 repeticiones del triplete que no afectan o afectan muy poco al fenotipo) puede convertirse en mutación (más de 200 repeticiones del triplete que producen la manifestación de la enfermedad) cuando es trasmitida por una mujer (impronta genómica). De esta forma, un sujeto varón premutado puede trasmitir la enfermedad a los nietos a través de una hija no afectada (premutada). Debido es esta dinámica de herencia, inicialmente se pensaba que el síndrome X frágil seguía un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Hoy en día, sabemos que sigue un patrón de herencia dominante con penetrancia incompleta.

En el apartado de modelos de herencia, veremos dos ejemplos donde se pone de manifiesto complejas relaciones desde un punto de vista epigenético: la herencia limitada al sexo y la herencia influida por el sexo.

Otro aspecto a tener presente es la comparación genética entre diferentes especies. En este sentido, se ha podido comprobar que aproximadamente la mitad de los genes de la especie *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) son similares (parale-

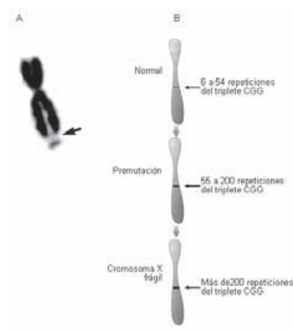


Figura 82. El síndrome X frágil consiste en el estrechamiento del cromosoma X en la región q27.3. La aparición de la alteración tiene su causa en la expansión anómala de un triplete (CGG). Un cromosoma normal contaría con unas 6 a unas 54 repeticiones del triplete. Un cromosoma premutado con unas 55 a 200 repeticiones, mientras que un cromosoma con la alteración debería presentar más de 200 repeticiones del triplete (adaptada de Del Abril y col., 2001).

los) a los del ser humano. Si nos comparamos con un chimpancé o con un ratón, casi la totalidad de sus genomas se corresponde con el genoma del ser humano. ¿Qué es, entonces, lo que nos diferencia? La respuesta la encontramos en lo que se refiere a los niveles de actividad o expresión genética. De esta forma, un mismo gen presente en el ratón y en el ser humano puede tener niveles de actividad muy diferentes.

12. Genes reguladores y genes codificadores de proteínas

En el genoma humano, nos encontramos un conjunto de genes que codifican ARN (genes estructurales) y otros genes que sirven como catalizadores, de manera que su presencia permite la regulación de la expresión de otros genes (genes reguladores).

Existen determinados factores (proteínas, genes, factores de crecimiento, etc.) que pueden elicitar la puesta en marcha de los mecanismos de regulación de la expresión genética.

Hemos de partir de la idea que la regulación de la expresión génica puede llevarse a cabo en diferentes niveles. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un control transcripcional del ADN. También es posible la regulación a partir del transcrito primario de ARN mediante un control del procesamiento del ARN. Otro nivel donde se puede llevar a cabo la regulación de la expresión génica es en relación al trasporte del mensajero al citoplasma de la célula. Una vez allí, se puede regular la degradación de los

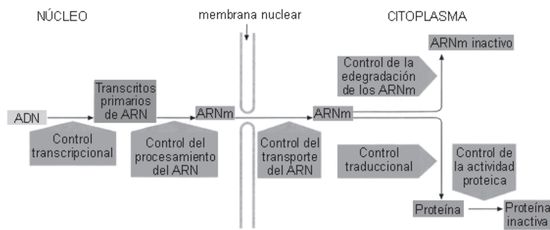


Figura 83. La regulación de la expresión génica se puede levar a cabo en diferentes niveles (adaptada de Alberts y col., 1998).

mensajeros y se puede implementar un control traduccional. Finalmente, también se podrían llevar a cabo controles en relación a la actividad proteica.

Desde un punto de vista temporal, podemos distinguir entre la regulación de la expresión génica a corto y a la largo plazo. La regulación a corto plazo se encuentra vinculada con diferentes mecanismos del metabolismo de las células que generan modificaciones en el material genética que alteran de forma transitoria la expresión génica. Por lo que se refiere a la regulación a largo plazo, ésta se encuentra vinculada con procesos del desarrollo del organismo que implican cambios en el material genético que bloquean la expresión de algunos genes. Este bloqueo es permanente aunque no necesariamente irreversible.

En cuanto a la regulación de la expresión génica a corto plazo, existe un tipo de genes, denominados genes reguladores, que codifican proteínas reguladores que pueden impedir la expresión de otro tipo de genes (genes estructurales) al unirse a las secuencias reguladores del ADN, impidiendo el proceso de transcripción. Se trataría, por lo tanto, de un proceso de regulación de la expresión génica a nivel transcripcional.

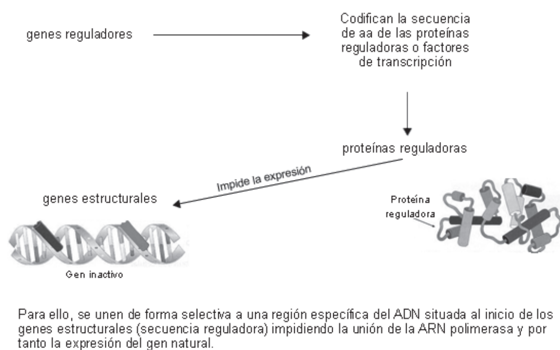


Figura 84. La regulación de la expresión génica a nivel transcripcional mediante proteínas reguladoras.

Hemos de tener presente que para que una proteína tenga una función biológica determinada es crítica su estructura tridimensional.

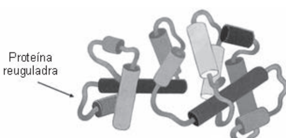


Figura 85. Proteína reguladora de la expresión génica a corto plazo

La estructura tridimensional de las proteínas puede verse modificada por diferentes factores. Se ha podido comprobar que existen moléculas que pueden unirse a ciertas proteínas reguladoras para modificar su estructura tridimensional posibilitando que la proteína tenga la forma adecuada para unirse a la secuencia reguladora de un gen y bloquear de esta manera su expresión. Se trata de los correpresores. De la misma forma, una proteína reguladora que se encuentra unida a la secuencia reguladora de un gen (bloqueando su expresión al impedir la unión del ADN polimerasa), puede cambiar su estructura tridimensional al unírsele un inductor.

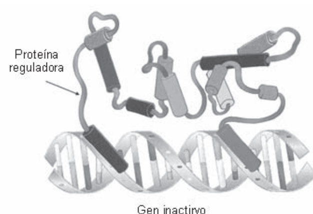


Figura 86. Gen inactivado mediante la unión de una proteína reguladora en la secuencia reguladora del ADN.

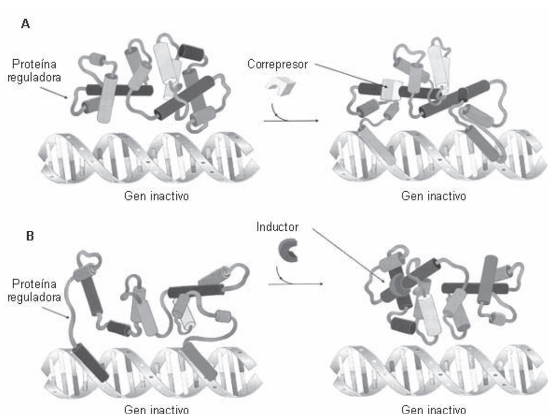


Figura 87. Regulación transcripcional de la expresión génica a corto plazo en función de las proteínas reguladoras de genes (adaptada de Alberts y col., 1998).

Este mecanismo específico de regulación se ha descrito tanto en células eucariotas como en células procariotas. En la bacteria *Escherichia coli* este proceso de regulación es crítico para el metabolismo de la lactosa.

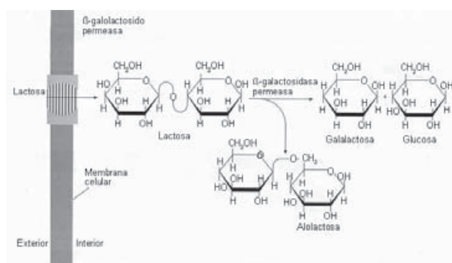


Figura 88. En la bacteria Escherichia coli, cuando esta disponible lactosa, ésta entra al interior celular y puede convertirse en alolactosa (que servirá como inductor en el proceso de regulación de la expresión génica) o bien escindirse en galactosa y glucosa, mediante la enzima ,-galactosidas (adaptada de Del Abril y col., 2001).

En la bacteria *Escherichia coli*, la enzima β-galactosidasa se encarga de escindir la lactosa que entra en el interior de la célula en galactosa y glucosa. No obstante, la cantidad de enzima dependerá de la cantidad de lactosa en el medio. Por lo tanto, le célula tiene que recibir información de cuando la lactosa está disponible para poder sintetizar la cantidad óptima de enzima necesario para el metabolismo de este hidrato de carbono. Cuando la lactosa está ausente, se expresa un gen regulador que codifica una proteína reguladora que se une a la secuencia reguladora de los genes que codifican la síntesis de las enzimas implicadas en el metabolismo de la lactosa y, por

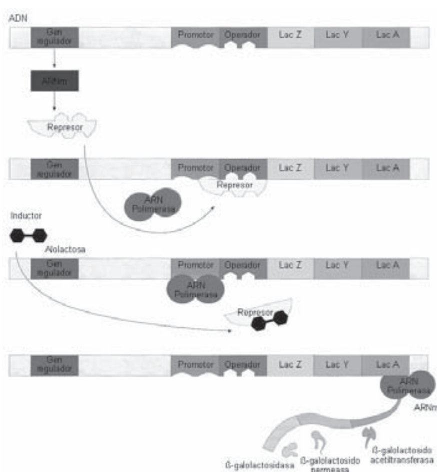


Figura 89. Modelo del operón. Regulación transcripcional de la expresión génica implicada en el metabolismo de la lactosa en la bacteria *Escherichia coli* (adaptada de Curtis y Barnes, 2000 y Del Abril y col., 2001).

lo tanto, se inactiva la transcripción de dichos genes. Al llegar la lactosa al interior de la célula, una parte se convierte en alolactosa, ésta se convierte en un inductor, uniéndose al represor y permitiendo el proceso de transcripción.

En la regulación de la expresión génica en eucariotas, existen diferentes moléculas implicadas en la regulación de los diferentes niveles anteriormente descritos. Por ejemplo, una de las moléculas implicadas en la regulación eucariótica son los factores de crecimiento. Hasta el momento hemos visto que los genes reguladores codificaban proteínas que servían para regular la transcripción de genes estructurales, pero ¿qué mecanismo regula a los genes reguladores? Existen evidencias experimentales que sugieren que una de las moléculas que podrían controlar la expresión de los genes reguladores son los factores de crecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso, NGF). El efecto que producen estas sustancias de naturaleza peptídica se encuentra relacionado con los procesos mitóticos y con los mecanismos de diferenciación celular. En función de la respuesta de los genes a estos factores, inicialmente se distinguió entre genes de respuesta lenta (expresión del gen aproximadamente una hora después de la unión del factor a su receptor) y genes de respuesta rápida (expresión del gen aproximadamente unos quince minutos después de la unión del factor a su receptor).

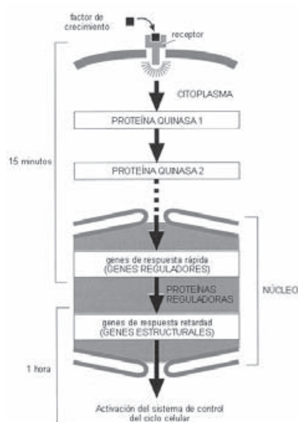


Figura 90. Regulación de la expresión génica en eucariotas a partir del efecto de factores de crecimiento (adaptada de Alberts y col., 1998).

Algunos de los genes que muestran una respuesta rápida son los conocidos como protooncogenes. Se trata de genes reguladores cuya expresión está implicada en diferentes mecanismos metabólicos de la célula. Dentro de este tipo de genes, algunos ejemplos son: *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*.

En relación a la regulación de la expresión génica a largo plazo, existen diferentes mecanismos. Por un lado se encuentran los homeogenes o genes *maestros*. Estos genes se ubican linealmente en el cromosoma, en la misma disposición que aparecen en el organismo las estructuras somáticas cuya diferenciación y desarrollo regulan.

Vinculados a los mecanismos de diferenciación celular también nos encontramos con procesos de regulación de la expresión génica como la condensación y la metilación del ADN. La condensación del ADN es un mecanismo que afecta a segmentos amplios de ADN, siendo inversamente proporcional al grado de transcripción génico. Este mecanismo imposibilita que la enzima ARN polimerasa pueda acceder a los promotores para poner en marcha el proceso de transcripción. La metilación del ADN consiste en un tipo de mecanismo catalizado por acción de enzimas que implica la inclusión de un grupo metilo ($-CH_3$) en una base nitrogenada del ADN (fundamentalmente, la citosina). Este tipo de proceso también imposibilita la transcripción del gen al impedir la unión de la enzima ARN polimerasa.

Un ejemplo claro de regulación a largo plazo es la inactivación del cromosoma X en mujeres. ¿Por qué si las mujeres tienen dos cromosomas X, el número de proteínas codificadas por los genes ubicados en dicho cromosoma no es significativamente superior a las proteínas encontradas en individuos varones? La respuesta la podemos encontrar en un proceso de regulación a largo plazo que implica la inactivación de uno de los cromosomas X durante la interfase celular (se inactiva uno de los cromosomas X, conformando lo que se conoce como el corpúsculo de Barr). La inactivación del cromosoma X se lleva acabo de forma aleatoria, presentándose un fenómeno denominado mosaicismo, ya que una mujer presentará dos poblaciones celulares dependiendo de qué cromosoma X esté inactivo y qué cromosoma X esté activo.

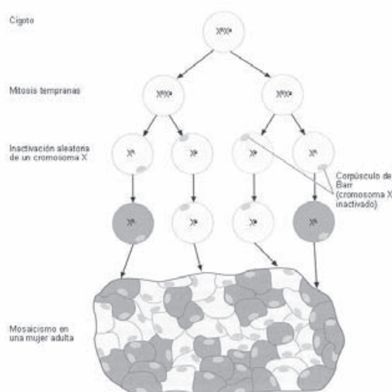


Figura 91. Modelo del mosaicismo en mujeres (adaptada de Thompson y col., 1996).

12.1. Diferentes niveles de regulación de la expresión génica en eucariotas

En la regulación de la expresión génica en eucariotas veíamos que existían diferentes niveles posibles de regulación:

1. Regulación de la transcripción.
2. Regulación de los mecanismos de procesamiento y *splicing* del transcrito primario.
3. Regulación del trasporte del mensajero.
4. Degradación del ARNm.
5. Regulación de la traducción.
6. Modificación y actividad proteica.

Un aspecto inicial a tener presente es que la organización de los cromosomas en el núcleo celular puede intervenir en la expresión genética. En el núcleo de las células, los cromosomas se ubican en zonas específicas (territorio cromosómico). Un cromosoma se encuentra separado del resto de cromosomas por un domino denominado domino intercromosómico. Parece ser que en este dominio se produce la transcripción y el procesamiento. En el momento que un gen se traslada al extremo

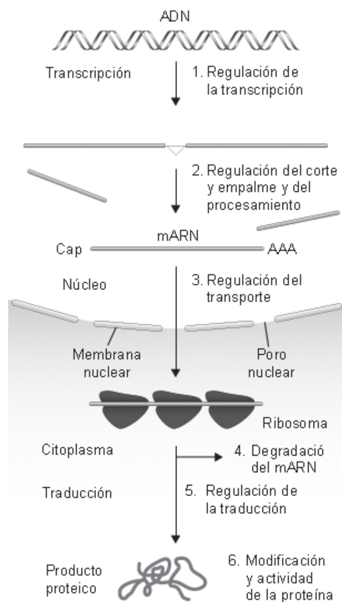


Figura 92. Niveles de regulación de la expresión génica en eucariotas (adaptada de Klug y col., 2006).

del territorio cromosómico la expresión del gen implica una modificación y la activación de la cromatina por enzimas que transforman la estructura nucleosomal (por ejemplo, mediante el uso del complejo SWI/SNF dependiente de hidrólisis de ATP para alterar la estructura de los nucleosomas), dejando accesibles a los promotores (las secuencias que se encuentran implicadas en el reconocimiento de la maquinaria transcripcional).

Podemos decir que el inicio del proceso de transcripción es la principal forma de regulación de la expresión génica. En este sentido tenemos que tener presente que los promotores varían en cuento a la localización y organización. En general, podemos destacar que la porción promotora de la transcripción suele incluir las cajas GC, CCAAT y TATA, donde esta última constituye el núcleo del promotor y es donde se une la ARN polimerasa II. Otras secuencias reguladoras, como la caja CCAAT, constituyen elementos de las porciones promotoras que se ubican cerca del promotor.

Por su parte, los intensificadores (secuencias de ADN) que controlan la tasa de transcripción pueden ubicarse después, antes o dentro del gen que se expresa. Estas secuencias pueden interaccionar con diferentes factores de transcripción y con proteínas reguladoras.

Un aspecto a tener en cuenta es que en células eucariotas, existen tres ARN polimerasas para llevar a cabo el proceso de transcripción (ARN polimerasa I, ARN polimerasa II, ARN polimerasa III). El promotor para cada tipo de ARN polimerasa se acopla a diferentes factores de transcripción. Los factores de transcripción generales regulan el comienzo de la transcripción, estableciendo la plataforma para la unión del ARN polimerasa y el comienzo del proceso. Existen diferentes factores de transcripción que pueden unirse a los lugares intensificadores, modificando la tasa de transcripción (factores positivos o activadores y factores negativos o represores).

También se tienen que movilizar los coactivadores que acoplan las proteínas precisas para la transcripción. Algunos factores de transcripción presentan dominios que se unen a coactivadores (por ejemplo, hormonas).

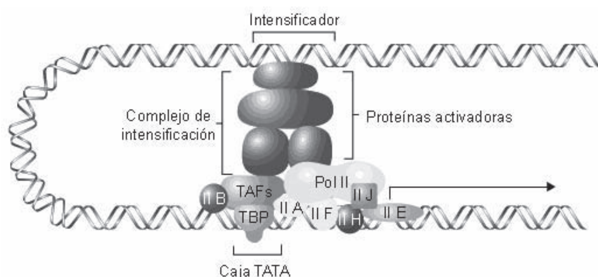


Figura 93. Los factores que se unen a los intensificadores pueden interaccionar con proteínas reguladoras del complejo de transcripción (adaptada de Klug y col., 2006).

Además de la metilación del ADN, la regulación postranscripcional es muy importante. El transcrito primario se modifica antes del proceso de traducción. El *splicing* alternativo (en castellano, *corte y empalme* alternativo) puede generar diferentes formas de ARNm a partir de un solo ARNm. De esta forma, la expresión de un gen puede dar lugar a un conjunto de proteínas estructuralmente diferentes.

Recientemente se ha puesto de manifiesto un mecanismo que podría ser importante en la regulación de la expresión génica: el silenciamiento. Existen diferentes moléculas de ARN que actúan a nivel nuclear, modificando la estructura de la cromatina y generando un silenciamiento génico (por ejemplo, mediante la interferencia del ARN).

Una vez que el ARNm se encuentra procesado y trasportado al citoplasma de la célula para poner en marcha el proceso de traducción, se puede regular la expresión génica actuando sobre la estabilidad del mensajero. Parece ser que la estabilidad de algunos ARNm se puede controlar y regular mediante ARNs cortos. Además, también es posible regular la estabilidad del mensajero actuando sobre el nivel de traducción: la traducción controla la estabilidad del ARNm.

13. Genes mitocondriales

Las mitocondrias se heredan mediante el citoplasma materno. Durante el proceso de fecundación, un espermatozoide aporta únicamente los genes nucleares debido a que sólo penetra la parte anterior (que presenta el núcleo) dentro del óvulo, dejando los orgánulos citoplasmáticos fuera del mismo. Por este motivo, el ADN mitocondrial del padre no pasa a la descendencia.

Por lo que se refiere a los procesos de replicación y traducción, se ha podido comprobar que existen claras diferencias en comparación al ADN nuclear. Por ejemplo, los ARNr y ARNt se encuentran codificados por el ADN mitocondrial, utilizándose un código genético diferente al universal para llevar a cabo el proceso de traducción. Del mismo modo, el proceso de replicación del ADN mitocondrial es también diferente al llevado a cabo en el ADN nuclear.

En el ser humano, el ADN mitocondrial, secuenciado por el grupo de Sanger en 1981, tiene un tamaño de 16.569 pb. Se caracteriza por la ausencia de secuencias intercaladas no codificantes (intrones). De forma añadida, las repeticiones de genes no son frecuentes. Además, tampoco es habitual la presencia de ADN espaciador intergénico.

En relación a los productos génicos del ADN mitocondrial, cabe destacar que éste codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 polipéptidos. Las proteínas mitocondriales están implicadas en los procesos de fosforilación oxidativa para

la obtención de energía, no obstante hemos de tener presente que la respiración celular (funciones respiratorias oxidativas) está controlada tanto por genes mitocondriales como por genes ubicados en el núcleo celular. De esta forma, los polipéptidos implicados en dichos mecanismos de fosforilación oxidativa suelen estar formados por varias cadenas proteicas codificadas por genes mitocondriales y nucleares. Las cadenas codificadas por genes nucleares se han de trasportar del citoplasma de la célula a las mitocondrias. Por otro lado, es cierto que a nivel nuclear se codifican diferentes productos vitales para la actividad y función biológica de las mitocondrias (factores de iniciación de la traducción, polimerasas del ADN y del ARN, etc.).

Bibliografía

Albert, B., Bray, d., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Walter, P. (1998). *Essential cell biology*. Garland Publishing: New York.

Curtis, H., Barnes, N. S., Schnek, A., Flores, G. (2000). *Biología*. Panamericana: Madrid.

Del Abril, A., Ambrosio, E., De Glas, M. A., Caminero, A. A., García, C., de Pablo, J. M. y Sandoval, E. (2001). *Fundamentos biológicos de la conducta*. Sanz y Torres: Madrid.

Ihle, R. N. (2002). "The salmon boa project". *Reptiles*, *10*, 72-81.

Ihle, R. N.; Schuett, G. W.; Hughes, K. A. (2000). "Salmon: a new autosomal mutation demonstrating incomplete dominance in the boine snake Boa constrictor". *The Journal of Heredity*, *91*, 254-256.

International Human Genome Sequencing Consortium (2004) "Finishing the euchromatic sequence of the human genome". *Nature*, *431*, 931-945.

Hartl, D. L. y Jones, E. W. (2006). *Essential Genetics a genomics perspective*. Jones and Bartett publishers: Boston.

Hartwell, L. H., Hood, L., Golberg, M. L., Reynolds, A. E., Silver, L. M. y Veres, R. C. (2008). *Genetics. From genes to genomes*. McGraw-Hill: New York.

Klug, W. S., Cummings, M. R. y Spencer, C. A. (2006). *Conceptos de Genética*. Prentice Hall: Madrid.

Martí, S. y Darbra, S. (2006). *Genètica del comportament*. Materials de la Universitat Autònoma de Barcelona: Bellaterra.

Purves, W. K., Sadava, D., Orians, G. H. y Heller, H. C. (2001). *Vida: la ciencia de la Biología*. Panamericana: Madrid.

Thompson, M. W., Mc Innes, R. R. y Willard, H. F. (1996). *Genética Médica*. Masson: Barcelona.

Watson, J. D., Basker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levire, M. y Lo Sick, R. (2006). *Biología molecular del gen*. Panamericana: Madrid.

Páginas web

http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/biomol/index.htm
Artículo que habla sobre el ADN:
http://www.cienciahoy.org.ar/hoy08/adn.htm
Página que contiene información sobre los ácidos nucleicos:
http://www.biopsicologia.net/fichas/page_525.html
Información sobre la reproducción celular. Contiene actividades y videos:
http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/4ESO/genetica1/contenidos5.htm
Información sobre la reproducción sexual y asexual:
http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/4ESO/genetica1/contenidos1.htm
Información sobre los ciclos biológicos:
http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/1bachillerato/reino_vegetal/contenidos13.htm
Información sobre terapia génica:
http://www.smartplanet.es/articulos.php?id=9-4-3
Para ver diferentes aspectos tratados en el capítulo:
http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/genetica/index.htm
Video recombinación genética:
http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/jhermoso/ANIMAC%7E1/RECOMB%7E1.MOV
Página del International Sequencing Consortium (ISC) donde se puede obtener información actualizada de secuenciación genómica:
http://www.intlgenome.org/
Información sobre la secuenciación genómica en diferentes especies:
http://mgc.nci.nih.gov/ESTSequences
Diferentes recursos del centro nacional para la información biotecnológica (NCBI) sobre el genoma de diferentes especies:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=genome
Recursos sobre el genoma humano:
http://genomics.energy.gov/
Glosario de términos genéticos:
http://www.genome.gov/page.cfm?pageID=10002096

Capítulo III

Modelos de transmisión genética

Sunsi Martí Carbonell
Diego Redolar Ripoll

1. Introducción

Las enfermedades genéticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que en su etiología presentan un componente genético significativo. La alteración puede presentarse en un solo gen (monogénica), en varios genes (multifactorial) o en cromosomas (cromosomica).

En los países desarrollados, se ha estimado que 52.8 % de ingresos a hospitales pediátricos presentan alguna patología genética y corresponden a unos 2/3 de las defunciones hospitalarias. La frecuencia aproximada de las distintas categorías de alteraciones genéticas, por cada 1000 recién nacidos, se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia, por cada 1000 recién nacidos, de las distintas categorías de enfermedades genéticas.

Tipo de enfermedad genética	Frecuencia por 1000 Recién nacidos
Autosómica dominante	5.5
Autosómica recesiva	2.5
Ligadas al cromosoma X	2.0
Anomalías cromosomicas	10.0
Total	**20.0**

Desde la Psicología el estudio de los déficit cognitivos cobra una gran importancia. Es uno de los problemas más frecuentes con el que os encontraréis, como futuros psicólogos o psicólogas que seréis. Técnicamente se considera que una persona presenta retraso mental cuando sus funciones cognitivas son significativamente inferiores a las de la media de la población y, además, presenta limitaciones en su conducta adaptativa –conductas como la de tener cuidado de uno mismo, la comunicación, las habilidades sociales o la vida familiar, entre otros–. Estas alteraciones son muy frecuen-

tes, de hecho todos conocemos casos de personas con dichas afectaciones. La OMS estima que, en poblaciones industrializadas, un 3% de la población está afectada de retraso mental (Roeleveld N, 1997). Pues bien, en torno al 50% de casos de retraso mental tienen su origen en los factores genéticos.

¿Como se heredan estos trastornos?: un 20% son debidos a un único gen, en estos casos decimos que la herencia es **unifactorial o monogénica** y la enfermedad es unifactorial. Por otro lado, un 40% de los casos de retraso mental con origen genético son debidos a la acción combinada de múltiples genes y factores ambientales, se trata de herencia **multifactorial o poligénica.** Finalmente, el 40% restante de casos son debidos a **anomalías cromosómicas**, es decir, a mutaciones o cambios en el ADN que afectan de forma importante a los cromosomas, ya sea en su estructura o en su número. De los retrasos mentales con causa genética, los casos graves en general tienen origen monogenético o cromosómico; en cambio, los que no son tan graves tienen, en general, origen multifactorial o poligénico.

En este capítulo nos ocuparemos de la herencia unifactorial y de la herencia compleja: multifactorial y mitocondrial. En el capítulo IV nos ocuparemos de las alteraciones cromosómicas.

Objetivos

1. Identificar la naturaleza de la contribución genética en las psicopatologías, malalties neurològiques y enfermedades en general.
2. Caracterizar los distintos tipos de herencia.
3. Comparar las distintos tipos de herencia.
4. Comparar las principales características de las enfermedades que siguen los distintos tipos de herencia.
5. Identificar los factores genéticos y, en su caso, ambientales, que dan lugar a determinadas psicopatologías y enfermedades en general.
6. Conocer los transtornos psicológicos asociados a las alteraciones genéticas uni o multifactoriales.
7. Comprender la posible influencia de las diferencias hereditarias sobre las distintas conductas individuales.
8. Entender la naturaleza de las bases genéticas que enmarcan las potencialidades de cada individuo.
9. Conocer los factores ambientales de riesgo y los factores ambientales “protectores”.
10. Comprender la importancia de la interacción (y correlación) entre los factores genéticos y ambientales y su influencia sobre el comportamiento.

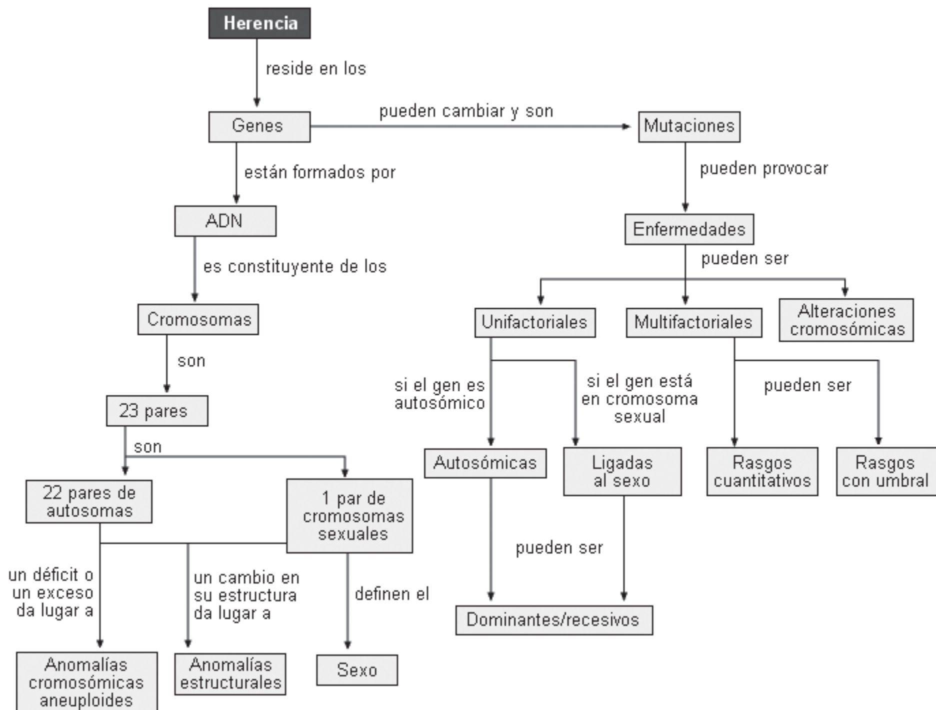


Figura 1. Mapa conceptual de los diferentes patrones de herencia en relación a las enfermedades de tipo genético.

2. Herencia unifactorial o monogénica

Aproximadamente el 1% de los niños nacidos vivos son fenotipicamente anormales debido a la mutación de un gen. Se conocen ya unas 5.000 enfermedades monogénicas y se sospecha de otras muchas.

Los defectos causados por un único gen explican mas de 200 enfermedades que cursan con déficit cognitivos, de las cuales algunas, poco graves, son debidas a un gen dominante situado en un autosoma, pero la mayoría son provocadas por un gen recesivo situado en un autosoma. En este caso el retraso mental generalmente es profundo. Finalmente, algunas de aquellas enfermedades son debidas a un gen situado en el cromosoma X, es el caso del síndrome de la fragilidad del cromosoma X.

En la figura 2 se pueden observar algunos de los genes que causan enfermedades monogénicas o unifactoriales.

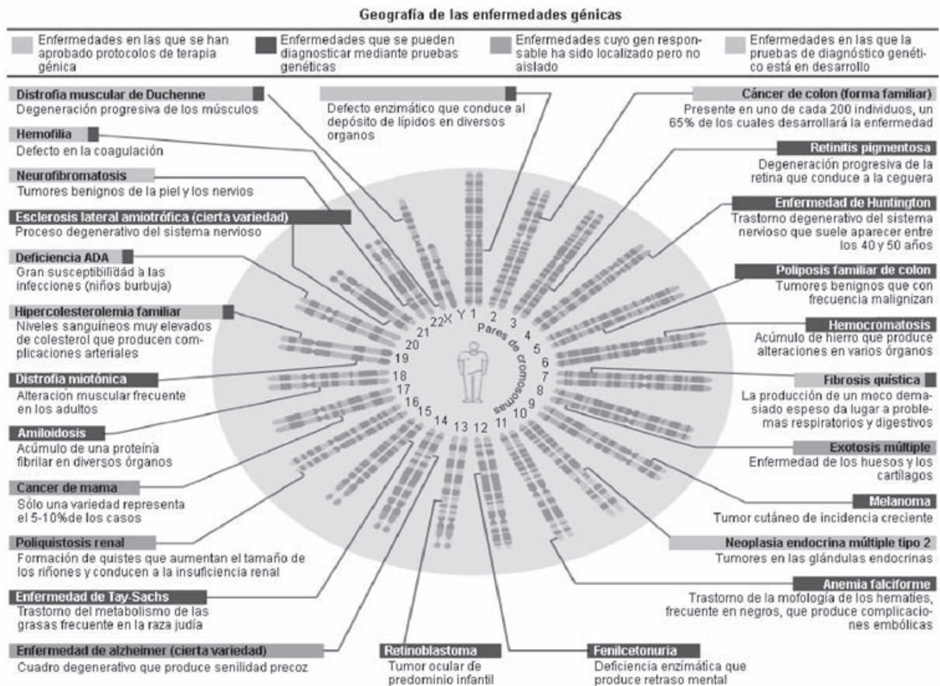


Figura 2. En cada cromosoma se indica alguno de los genes identificados que provocan alguna enfermedad.

Algunas enfermedades monogénicas raras se concentran en ciertos grupos raciales y en aquellos grupos donde existe un alto grado de endogamia (consanguinidad), por lo que en estos grupos la frecuencia es mayor que en la población general. Por ejemplo, la fibrosis quística en la raza blanca, la anemia de células falciformes en la raza negra, la beta-talasemia en griegos e italianos, la alfa-talasemia en el Sureste asiático y la enfermedad de Tay-Sachs en judíos.

2.1. Herencia unifactorial autosómica

Unifactorial o monogénico significa que interviene un solo gen y autosómica que el gen que provoca la enfermedad está situado en un autosoma (cromosoma no sexual).

¿Qué características tiene este tipo de herencia? Pues que:

- El impacto (gravedad y frecuencia de afectación) de la enfermedad es igual para

los dos sexos, a excepción de la herencia limitada por el sexo y la herencia influida por el sexo.

- Es indiferente cuál de los dos progenitores transmite el gen a la descendencia, es decir, el riesgo para el hijo/a de un padre afectado es el mismo que el riesgo para el hijo/a de una madre afectada (exceptuando los casos en que se da el fenómeno de la impronta genética).

Estas dos características de la herencia unifactorial autosómica son lógicas si tenemos presente lo que hemos dicho: que el gen que controla la enfermedad está situado en un autosoma o cromosoma no sexual. En función de si este único gen se comporta como dominante o recesivo, hablamos de herencia autosómica dominante o de herencia autosómica recesiva.

2.1.1. Herencia autosómica dominante

Recordaremos que dominante es el gen que estando presente en el genotipo se manifiesta en el fenotipo, tanto si el genotipo para este gen es heterocigoto, *Aa,* como homocigoto, *AA*. Por lo tanto, cuando el organismo no puede funcionar correctamente, ya sea porque: a) no hay el producto génico porque el gen mutado no lo produce ni deja que el gen normal lo sintetice, b) el producto génico está alterado, la persona manifestará los efectos de este gen mutado. Este gen (alelo) decimos que domina al otro. Esta mutación dominante puede ser heredada (un progenitor le ha pasado al hijo/a) o puede haber aparecido de nuevo, por ejemplo durante el proceso de gestación. Un afectado de una enfermedad dominante tiene un riesgo del 50% (porque normalmente es heterocigoto) de pasarlo a su descendencia en cada embarazo.

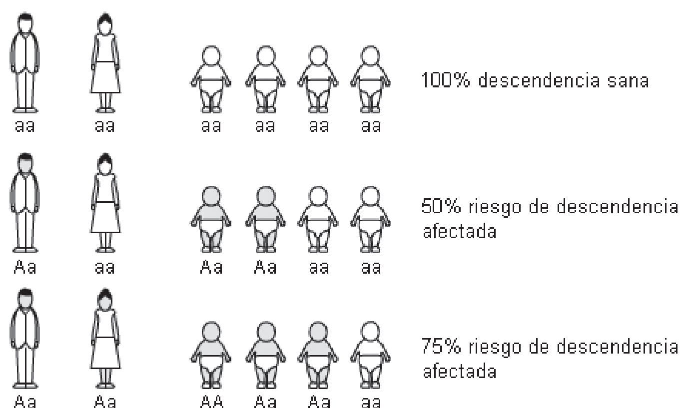


Figura 3. Diferentes ejemplos de cruce para una enfermedad dominante. Afectados: genotipo AA o Aa; no afectados: genotipo aa.

Hay que observar que, tal como se indica en el tercer cruzamiento de la figura 3 y en el árbol siguiente (figura 4): dos padres afectados por una enfermedad dominante pero heterocigotos) pueden tener hijos no afectados por la enfermedad (caso de que hereden el alelo sano tanto del padre como de la madre). Esta es la denominada clave de la herencia dominante.

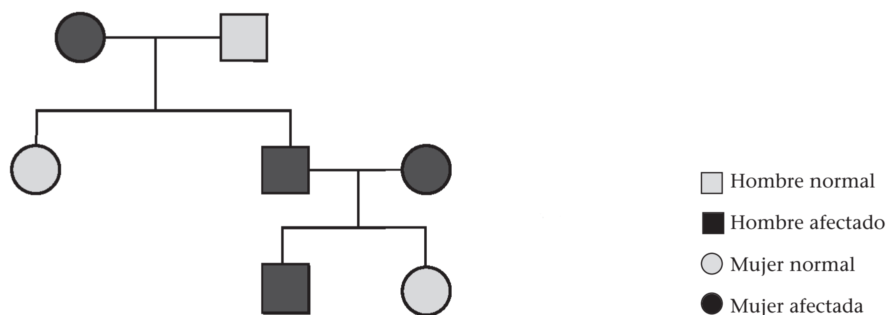


Figura 4. Ejemplo de árbol genealógico que representa una familia afectada por una enfermedad dominante

Si dos padres no afectados por una enfermedad dominante tienen un hijo afectado deduciremos que o bien se ha producido una mutación *de novo* en el hijo o bien uno de los dos progenitores tiene el gen y lo ha transmitido al hijo pero en el progenitor el gen no ha penetrado (recordemos que el concepto de penetrancia se ha explicado anteriormente) y, por lo tanto, no se manifiesta.

Ejemplos de enfermedades dominantes con: la enfermedad de Alzheimer precoz, la enfermedad de Huntington, el enanismo pituitario, la hipercolesteronencia familiar y la acondroplasia.

2.1.2. Herencia autosómica recesiva

Recordamos aquí también que un gen es recesivo cuando para manifestar su efecto en el fenotipo se requieren dos copias: el genotipo, por tanto, será *aa*. La persona heterocigótica, *Aa,* en principio, no resultará afectada por la enfermedad, porque tiene aún un gen correcto que aporta la información correcta a la célula para que esta trabaje de forma adecuada. Esta persona heterocigótica, diremos que es **portadora** del gen de la enfermedad, porque tiene el gen recesivo de la enfermedad pero no la manifiesta. También lo podemos explicar diciendo que cuando el organismo puede trabajar correctamente excepto cuando en el genotipo tenemos los dos alelos mutados (*aa),* diremos que el gen mutado es recesivo. Si las dos copias del gen son mutadas (*aa*) puede pasar que haya un producto génico incorrecto, o que no haya ningún pro-

ducto génico (ni correcto ni incorrecto). En cualquiera de estos casos se afectará el buen funcionamiento del organismo.

Fijáos bien que, tal como se indica en la figura 5 (segundo cruzamiento) y en el árbol, dos portadores (por lo tanto, no afectados) pueden tener hijos afectados. Es la denominada clave de la recesividad: dos padres portadores de un gen recesivo (padres heterocigotos, *Aa*) tienen un riesgo del 25 % de tener descendencia afectada (homocigotos recesivos, "*aa*") por la enfermedad recesiva.

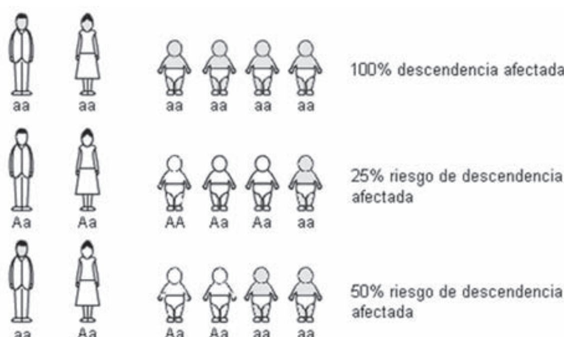


Figura 5. Diferentes ejemplos de cruce para una enfermedad recesiva. Afectados: genotipo aa; no afectados: genotipo AA o Aa

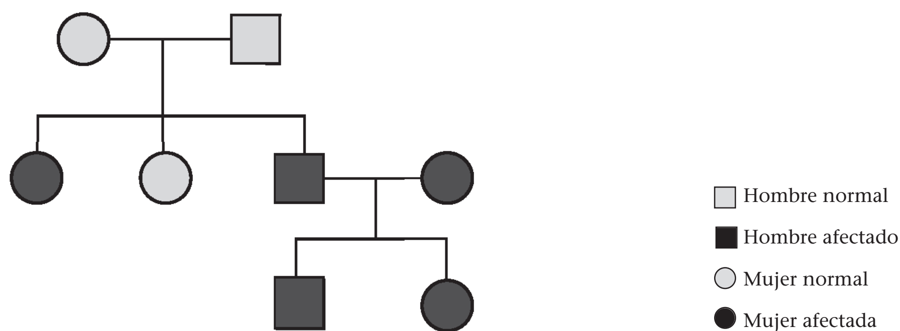


Figura 6. Árbol genealógico que representa una familia afectada por una enfermedad recesiva.

En el árbol observamos también un cruzamiento de dos padres afectados ("aa") del que solo pueden nacer hijos ("aa") afectados.

Ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas son: el albinismo, la fenilcetonúria, la microcefalia, la progeria, la fibrosis quística, anemia de células falciformes, talasemias, etc.

A continuación, en la Tabla 2 destacamos, de forma comparativa, las principales características de la herencia autosómica dominante *versus* la recesiva y en la Tabla 3, la comparación se hace entre las enfermedades autosómicas dominantes y las recesivas.

Tabla 2. Comparación de las características de la herencia dominante con las de la herencia recesiva.

Características	**Dominante**	**Recesiva**
Los alelos llevan información para	A: Presencia del carácter. a: Ausencia del carácter	A: Ausencia del carácter. a: Presencia del carácter
Los genotipos que manifiestan el carácter o enfermedad son	AA: Generalmente se manifiesta con más intensidad (si se trata de una enfermedad este genotipo comporta, en muchos casos, letalidad) que el genotipo heterocigoto. Aa: Si se trata de una enfermedad, la mayoría de afectados tienen este genotipo heterocigoto	aa
Consanguinidad	Generalmente no tiene importancia	Muy importante sobretodo si el gen es poco frecuente
Tipo de transmisión	Se puede transmitir durante muchas generaciones. En caso de enfermedad también, especialmente si esta es poco grave (transmisión sin saltos)	Se puede transmitir el alelo durante muchas generaciones sin que se manifieste el carácter o la enfermedad, dado que la transmisión se hace a través de individuos heterocigotos (portadores)
Podemos determinar el tipo de herencia cuando	Dos padres con el carácter o afectados por la enfermedad tienen descendencia no afectada o que no manifiesta el carácter	Dos progenitores que no manifiestan el carácter o enfermedad (porque solo son portadores), tienen descendientes con el carácter o enfermedad
Cruce más probable	Si se trata de una enfermedad, como es poco frecuente el genotipo homocigoto, el cruce más frecuente es Aa x aa, con lo cual la probabilidad que los descendientes presenten la enfermedad es del 50%.	Cuando aparece un afectado, el cruce más frecuente se da entre progenitores portadores (Aa x Aa). En este caso, la probabilidad que los descendientes manifiesten la enfermedad es del 25%

Tabla 3. Comparación de las enfermedades autosómicas dominantes con las recesivas.

Características	Dominante	Recesiva
Asociadas	Malformaciones físicas (estructurales)	Alteraciones enzimáticas
Severidad	Moderada	Alta
Penetrancia del gen de la enfermedad	Generalmente incompleta, entre 0 y 1	Generalmente completa: 1
Variabilidad en la expresión del gen	Alta	Baja
Dependencia de la edad de los padres	Mucha (en casos esporádicos o de nueva mutación, la edad de los padres es, en general, avanzada)	Poca
Causa de aparición cuando les padres no tienen la enfermedad	Mutación *de novo* Penetrancia incompleta del gen (uno de los progenitores tiene el gen pero éste no ha penetrado) Hijo o hija no biológico/a	Consanguinidad (alta probabilidad que los dos miembros de la pareja sean portadores del gen de la enfermedad) Hijo/a no biológico/a
Causa de no aparición cuando los progenitores presentan la enfermedad	Padres heterocigotos Penetrancia incompleta del gen en el descendiente	Heterogeneidad genética
Frecuencia génica	<1/10.000	Entre 1/100 y 1/1.000
Frecuencia fenotípica	< 1/10.000	Entre 1/10.000 y 1/1.000.000
Edad de aparición	Variable. La enfermedad puede ser de aparición tardía	Generalmente se manifiesta ya en el momento del nacimiento (congénita)

Las enfermedades dominantes son, en general, menos graves que las recesivas, porque las primeras afectan a la estructura del organismo y las segundas a la síntesis de enzimas.

2.2. Herencia ligada al sexo

Hablamos de herencia ligada al sexo cuando el gen que controla la característica o la enfermedad está situado en un cromosoma sexual. La *distrofia muscular de Duchenne* (que en el 25% de los casos conlleva déficit cognitivos) no afecta por igual a los dos sexos, sino que afecta más frecuentemente a los hombres. Además, en función de si es el padre o la madre quien está afectado, repercutirá de forma desigual en sus hijos e hijas: si es el padre el afectado la descendencia raramente está afectada, pero si es la madre la afectada todos los hijos tendrán la enfermedad pero ninguna hija la tendrá. ¿Qué sucede a la hora de transmitir el gen de la enfermedad? ¿Por qué no afecta con la misma frecuencia a los dos sexos y no es independiente de cuál sea el progenitor afectado? La explicación la encontramos en que el gen responsable de esta enfermedad no es un gen situado en un autosoma sino en un cromosoma sexual.

Las dos principales características de este tipo de herencia, a diferencia de las características de la herencia autosómica, son:

- La frecuencia de afectación en los dos sexos suele ser desigual porque no tienen los mismos cromosomas sexuales: la mujer tiene dos cromosomas X y los hombres un cromosoma X y un Y. En el caso de que el gen estuviera situado en el cromosoma sexual Y, solo habrá chicos afectados, obviamente, pero si está en el cromosoma X, si es dominante estarán más frecuentemente afectadas las mujeres y si es recesivo, lo estarán más los chicos.
- El riesgo para los descendientes de un padre afectado no es el mismo que para los descendientes de una madre afectada (si el gen está situado en el cromosoma Y lógicamente no podremos hablar de madres afectadas).

Podemos distinguir entre la *herencia ligada a X,* herencia controlada por un gen situado en un cromosoma sexual X, y la *herencia ligada a Y*, herencia controlada por un gen situado en el cromosoma Y.

2.2.1. Herencia ligada a X

Vamos a explicar las dos características de la herencia ligada al sexo. En la herencia ligada al sexo, en términos de población, siempre hay un sexo afectado más frecuentemente que el otro. Eso viene dado por el hecho de que en la herencia del sexo los chicos reciben el cromosoma X de la madre y el cromosoma Y del padre, mientras que las chicas heredan un cromosoma X de cada progenitor. Los chicos nunca pueden heredar el cromosoma X del padre.

En los chicos, un gen recesivo *ligado a X* se manifestará siempre, ya que no tienen la copia normal en el otro cromosoma: el cromosoma Y (recordad que los cromoso-

mas X e Y no son homólogos, es decir tienen genes distintos, excepto en la región pseudoautosómica: pequeña región que es homóloga entre el cromosoma X y el Y). De ahí que, en la herencia ligada a X , a los hombres se les denomine hemicigóticos.

De momento se conocen 57 genes relacionados con el retraso mental ligado al cromosoma X. Esto explica porque los hombres presentan un 20% más de casos de retraso mental que las mujeres (recordad: si el gen causante es recesivo, los hombres lo manifiestan siempre, no en cambio las mujeres, ya que ellas necesitan dos alelos mutantes recesivos para manifestar el retraso mental).

Por otro lado, pocos días después de la concepción uno de los dos cromosomas X que tiene cada célula del embrión femenino, se inactiva: se equilibra así la dosis génica para los genes situados en el cromosoma X, es decir, tanto los chicos como las chicas tienen sólo un cromosoma X activo. Este proceso de inactivación de uno de los dos cromosomas X, generalmente se hace al azar en cada célula: en algunas células se inactiva el cromosoma heredado de la madre y en las otras se inactiva el cromosoma X heredado del padre. Sin embargo cuando hay algún gen mutante en uno de los dos cromosomas, generalmente hay una inactivación preferencial del cromosoma portador del alelo mutante. De aquí que, una chica portadora del gen recesivo mutante puede manifestar algún síntoma, generalmente leve, de la enfermedad (el gen se manifestará en aquellas células en las que se ha inactivado el cromosoma que contiene el gen correcto y, en cambio, ha quedado activo el cromosoma que contiene el gen de la enfermedad).

En cuanto a la segunda afirmación (el riesgo no es igual para los descendientes de un padre afectado que para los de una madre afectada), vemos que una mujer portadora del gen mutante recesivo tiene un riesgo del 50% de tener chicos afectados, lo serán aquellos que hereden el cromosoma de la madre que contiene el gen de la enfermedad. Sus hijas en cambio, no tienen ningún riesgo de estar afectadas porque en caso de que hereden el gen recesivo mutante, serán portadoras pero no afectadas. Como máximo manifestarán algún síntoma si en algunas de sus células está inactivado el cromosoma que tiene el alelo dominante, pudiéndose expresar el gen mutante recesivo.

En cambio, un hombre que tenga el gen recesivo de la enfermedad no tiene ningún riesgo de tener descendencia afectada: todas las chicas serán portadoras y los chicos no estarán afectados porque del padre heredan el cromosoma Y, no el X.

Ejemplos de enfermedades ligadas a X recesivas son la ceguera para los colores, la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne, el sindrome adrogenital también conocido como hiperplasia adrenal congénita y el síndrome testicular feminizante.

Por otro lado, un gen *dominante ligado al cromosoma X* también afecta diferente a los chicos y chicas. Si es el padre el que está afectado, pasará la enfermedad a todas sus hijas pero no la pasará a ningún hijo. Si es la madre la afectada, el riesgo de tener descendencia afectada es del 50%, tanto si son chicos como chicas. Ahora bien, si es

una chica la afectada, esta puede tener síntomas menos severos que el chico afectado porque, recordamos, el gen solo se manifiesta en las células en las que no se inactiva el cromosoma que tiene el gen mutante.

Unas de las pocas enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son el raquitismo resistente a la vitamina D, el síndrome de Rett y el síndrome de X frágil.

El caso del síndrome del X frágil, que explica buena parte de los casos de retraso mental con causa genética, aunque se considera provocado por un gen dominante, es un caso aparte porque, al ser la causa de la mutación la expansión anómala de un triplete (mutaciones dinámicas que han sido explicadas anteriormente) el gen no sigue las pautas típicas de una herencia ligada a X dominante o recesiva: se da la *paradoja de Sherman*, según la cual una premutación (expansión anómala que no afecta o, en todo caso, afecta poco al fenotipo) genera una mutación (por la repetición más acentuada de tripletas que sí que afectará al fenotipo) solo cuando es transmitida por la mujer (es, por lo tanto, un caso de impronta genómica, ver capítulo 2); por lo tanto un hombre normal (premutado) puede pasar la alteración a los nietos a través de una hija no afectada (premutada).

Tabla 4. Comparación de las características de la herencia ligada a X dominante versus recesiva.

Dominante ligada a X	**Recesiva ligada a X**
El carácter o enfermedad aparece con una frecuencia que es aproximadamente el doble para las mujeres que para los hombres	Ya que el hombre es hemicigoto, el carácter se manifestará siempre que sea portador, mientras que la mujer para que lo manifieste será necesario que el gen esté en homocigosis, por lo tanto, el carácter o enfermedad, si es poco frecuente en la población, queda prácticamente restringido a los hombres
El hombre que presenta el carácter o enfermedad, lo transmite a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos	El padre que presenta el carácter nunca lo transmite a sus descendientes
La mujer heterocigótica (caso más frecuente) transmite el carácter o enfermedad con una probabilidad del 50%	Muy a menudo el carácter se transmite de generación en generación mediante mujeres portadoras. Así, el hombre que presenta el carácter lo transmite a sus nietos de sexo masculino mediante sus hijas que son portadoras. Estas mujeres, ocasionalmente pueden manifestar características atenuadas de la enfermedad

Para acabar queremos señalar que los genes situados en el cromosoma X afectan características tan diversas como el grupo sanguíneo, la visión, sistema auditivo, el sistema nervioso, el sistema muscular, la piel, el metabolismo de la glucosa, etc. Muchos de los genes situados en este cromosoma sexual no tienen nada que ver con la diferenciación sexual, en cambio, muchos genes autosómicos tienen un rol en dicha diferenciación.

2.2.2. Herencia ligada a Y

Es la herencia de los genes situados en el cromosoma Y.

Los caracteres controlados por genes situados en el cromosoma Y se transmiten, lógicamente, a todos los hijos del sexo masculino del individuo que los presenta. Recordemos que el cromosoma Y es el cromosoma del cariotipo humano que tiene menos genes (su tamaño, aunque variable, es mucho más pequeño que el del cromosoma X). Por lo tanto, habrá pocas características o enfermedades ligadas al cromosoma Y. Estos genes codifican caracteres no esenciales o funciones específicas del sexo masculino, si no fuera así, algo faltaría en las mujeres que, como tales, no tienen el cromosoma Y.

Un gen localizado en el cromosoma Y es el gen SRY (responsable que el desarrollo se haga en sentido masculino, su ausencia hace que el fetos se desarrollen en sentido femenino aun teniendo los cromosomas sexuales XY), el gen que provoca hipertricosis (exceso de pelo) en los oidos, un gen que controla el crecimiento del esqueleto (que cuando se altera provoca talla baja) y el que controla la producción de esperma (cuando se altera provoca azoospermia).

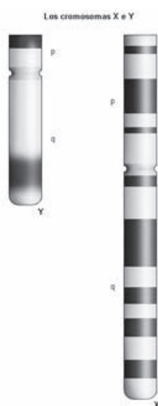


Figura 7. Tamaño relativo de los cromosomas sexuales X e Y.

Para finalizar este apartado de enfermedades unifactoriales o monogénicas, recordaremos que son muy poco frecuentes cuando las consideramos una a una, del orden

de un caso entre decenas de miles, pero el riesgo de transmitirlas cuando un individuo está afectado es muy alto. Además, son muchas las enfermedades genéticas que siguen el patrón de heréncia unifactorial.

Tabla 5. Características de algunas enfermedades dominantes o recesivas. A: autosómico, X: ligado a X, D: dominante, R: recesivo.

Enfermedad	Herencia Prevalencia	Gen(s) mutados	Síntomas, edad de inicio de inicio idiagnosis
Enfermedad de Alzheimer precoz	AD 1:700	Presenilinas 1 y 2 (P S1, P S2) y proteína precursora de la amiloide (APP). Heterogeneidad genética	Demencia. Esta forma se da en mínimo el 10% de casos. Edad aparición: 40 -50
Fibrosis quística	AR 1:2.500	CFTR	Mucosidades que causan problemas respiratorios y digestivos
Distrofia muscular de Duchenne	XR 1:3.500 niños	Distrofina	Atrofia muscular
Retraso mental Fragil-X	XD 1:1.250niños 1:2.500 niñas	FMR1 (y FMR2)	Retraso mental ligero o grave. Cara alargada, macroorquidismo y orejas grandes y con implantación baja
Enfermedad de Huntington	AD 1: 3.000-20.000	Huntingtina	Movimientos incontrolados extremidades. Demencia. Cambios de personalidad. Inestabilidad emocional. Aparece entre los 30-55 años
Acondroplasia	AD 1: 10.000	Proteína fibroblastos	Acortamiento de las extremidades. Importante lordosis. Cabeza con occipital plano
Fenilcetonúria (o idiocia fenilpirúvica)	AR 1: 10.000	Fenilalanina hidroxilasa	Retraso mental profundo. Despigmentación

2.3. Herencia influida y herencia limitada al sexo

Hay dos tipos de herencia unifactorial autosómica en las que no se cumple una de sus características: la de igual frecuencia de afectación para los dos sexos. Estos dos tipos de herencia son: la *herencia limitada al sexo* y la *herencia influida por el sexo*. Destacamos las principales características:

- En la *herencia limitada al sexo el gen*, como ya hemos dicho, es autosómico. El gen lo pueden tener y transmitir tanto los chicos como las chicas, pero solo se manifiesta en uno de los dos sexos; en el otro sexo la penetrancia del gen es siempre cero, es decir, el gen aunque esté presente en el genotipo, no se manifiesta. ¿Cómo podemos explicar esto? Las hormonas sexuales son el factor epigenético (véase el capítulo 2) responsable de que un gen limitado al sexo presente en el genotipo, penetre o no penetre y, por lo tanto, se manifieste o no. Un ejemplo claro de este tipo de herencia son las características sexuales secundarias: los genes que las regulan los heredamos tanto por parte de padre como por parte de madre. De hecho heredamos de ambos tanto los genes que controlan las características sexuales masculinas como los que controlan las femeninas, pero solo se manifestarán aquellos que controlan las características sexuales propias del sexo en cuestión. Lógicamente si las hormonas sexuales, por la razón que sea, están alteradas, se alterará también la expresión de aquellos genes y, por lo tanto, podrán aparecer características sexuales propias del otro sexo, por ejemplo, barba en una chica o pechos en un chico.
- En la *herencia influida por el sexo* el gen también es autosómico, lo pueden tener y transmitir tanto los chicos como las chicas, pero en uno de los dos sexos el gen tiene una penetrancia más alta que en el otro y, en consecuencia, el carácter se manifestará con más frecuencia en el sexo en el que el gen tiene mayor penetrancia. ¿De qué depende que un mismo gen penetre más o menos? Depende de las hormonas sexuales. Un ejemplo es la calvicie, que es provocada por un gen que penetra mucho más en los chicos que en las chicas de aquí que sean éstos los que están más frecuentemente afectados por dicha característica.

3. Herencia multifactorial

Tal como hemos ido viendo hasta el momento, la genética es la ciencia que estudia la transmisión, expresión y evolución de los genes que controlan el funcionamiento, el desarrollo, la fisonomía y el comportamiento de los organismos. En los aparta-

dos anteriores, se han descrito los principales mecanismos relacionados con los rasgos y alteraciones que siguen un modelo de herencia monogénico o unifactorial, donde una característica fenotípica de un organismo se encuentra determinada por un único gen. Se han descrito diferentes patrones de transmisión de un carácter o patología en relación a dos factores claramente diferenciados: 1) por un lado, la expresión fenotípica del rasgo y, por otro lado, 2) la ubicación cromosómica del *locus* implicado. En base a estos dos factores hemos descrito modelos en los que el *locus* se ubicaba en un gonosoma y modelos en los que el *locus* se localizaba en un autosoma. De la misma forma, también se ha estudiado cómo la expresividad fenotípica puede variar en lo referente a relaciones de dominancia y recesividad entre las diferentes formas alternativas de un mismo gen (alelos). En este apartado se describirán los principales mecanismos relacionados con la herencia multifactorial o poligénica.

3.1. Múltiples factores genéticos y ambientales

Al contrario que en la herencia unifactorial, donde los patrones de transmisión se aplicaban a rasgos discretos que respondían a la expresión de un único gen (un *gen mayor*, ya que tiene un gran efecto sobre el fenotipo), en la herencia poligénica o multifactorial diferentes genes determinan los rasgos fenotípicos que en la mayoría de los casos presentan una variación continua en la población (a excepción de la herencia de umbral donde, tal como veremos posteriormente, la distribución del fenotipo es discontinua). Por lo tanto, en la herencia multifactorial hemos de tener presente que una determinada característica podrá depender de diferentes formas alternativas de diversos genes. Cada uno de los genes implicados ejercerá un pequeño efecto sobre el fenotipo estudiado (de ahí a que se conozcan dichos genes como *genes menores* o poligenes).

Por lo tanto, en la herencia multifactorial, un solo gen no puede explicar un determinado rasgo fenotípico, para que éste tenga lugar diferentes genes deben agregar sus efectos. Es decir, es posible hablar de una acción aditiva donde se suma la acción de diferentes genes para obtener un determinado rasgo.

De forma añadida, en genética de la conducta, cuando se estudian dos rasgos de forma simultánea y existe una falta de concordancia entre la proporción fenotípica encontrada y la esperada hablamos de epistasia. Es decir, existe una interacción entre los genes que determinan diferentes características de tal forma que un gen enmascara el efecto de otro. En la herencia multifactorial, además de la acción aditiva, también es posible hablar de una acción epistática donde un gen menor, que por si solo no puede explicar la aparición de un determinado rasgo fenotípico, puede establecer una relación de interacción con otros genes y/o con factores ambientales.

Otro factor importante a destacar es el fenómeno de la **heterogeneidad**. De manera frecuente en la herencia poligénica (y menos frecuentemente, en la monogénica) diferentes combinaciones de factores genéticos y ambientales pueden conllevar independientemente al surgimiento de un mismo fenotipo.

En definitiva, los rasgos que siguen un modelo de herencia poligénico suelen ser rasgos complejos que derivan de múltiples factores genéticos y ambientales que utilizan diferentes mecanismos de interacción.

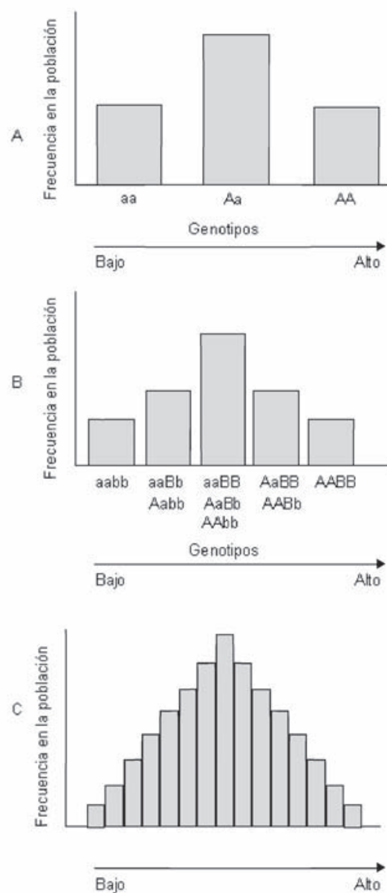


Figura 8. Delante de un rasgo cuantitativo como la estatura o el peso corporal, si éste estuviera controlado por un *locus* específico, la frecuencia poblacional sería como la mostrada en la figura A. Si fueran dos loci los responsables del rasgo en cuestión la frecuencia en la población se distribuiría como en la figura B. Obsérvese que en el caso de la figura A, los genotipos posibles son tres, mientras que en el caso de la figura B, al combinarse de forma independiente los dos genes las combinaciones son mayores. En la figura C, se muestra la distribución poblacional del rasgo, suponiendo que fueran múltiples los factores implicados (factores genéticos y ambientales).

3.2. Rasgos patológicos

En relación a los rasgos patológicos cabe destacar que, tal como se ha explicado anteriormente, la frecuencia de cada una de las enfermedades que siguen un patrón de herencia monogénico en la población general es pequeña. No obstante, existen diferentes procesos patológicos más frecuentes a nivel poblacional que siguen un patrón de herencia poligénico (por ejemplo, la dislexia y el déficit de atención con hiperactividad).

En el caso de las enfermedades que tienen un origen multifactorial, la génesis del trastorno se encuentra relacionada con la herencia de diferentes formas alternativas defectuosas de diversos genes. Por lo tanto, cobra un especial sentido hablar de factores de riesgo que predisponen a una alteración determinada. De esta forma, cada uno de los genes implicados ejerce un pequeño efecto sobre la enfermedad. Cada gen es un factor de riesgo que por si mismo no puede inducir la patología, pero que puede sumar su efecto a otros genes menores o mayores de forma que dicha acción conjunta (junto con los factores ambientales implicados) derive en el fenotipo patológico.

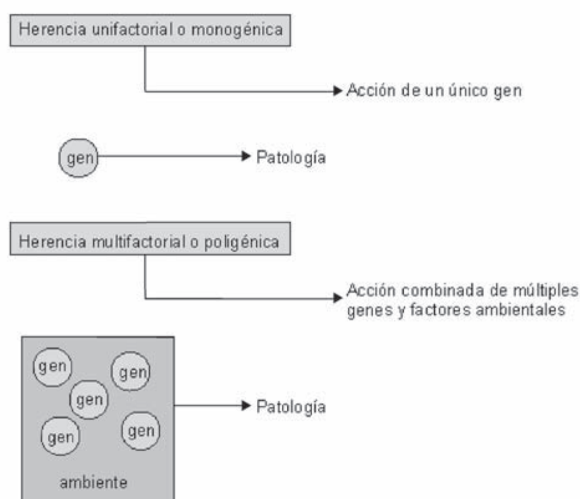


Figura 10. Hemos de partir del hecho de que existe un número elevado de enfermedades que siguen un patrón de herencia unifactorial (implicación de un solo gen). No obstante, las enfermedades complejas como por ejemplo algunas alteraciones del estado de ánimo o algunos trastornos de naturaleza psicótica, así como diferentes rasgos y características fenotípicas de distribución continua (las características físicas como la altura o el peso corporal o las habilidades cognitivas) siguen un patrón de herencia multifactorial. Partimos, por lo tanto, de la implicación de un conjunto de genes cada uno de ellos con una acción aditiva en conjunción con diferentes factores ambientales. Esto difiere notablemente del modelo de herencia unifactorial, donde generalmente los factores ambientales tienen una implicación muy pequeña o nula).

En definitiva, en una enfermedad multifactorial hay implicados una serie de elementos genéticos y ambientales que actúan como factores de riesgo. De esta forma, un gen menor podría conducir a un determinado efecto fenotípico al sumar sus efectos con otros genes permitiendo que la acción conjunta sea aditiva o bien epistática como resultado de una interacción con otros genes o con el ambiente. De forma añadida al efecto conjunto de los genes menores, existen algunas evidencias que sugieren la posible implicación de un gen mayor en la génesis de algunas enfermedades complejas, donde tienen ubicación una amalgama de factores múltiples de tipo genético y ambiental que actúan a través de elementos complejos desde un punto de vista molecular. Al mismo tiempo, es cierto que diferentes agrupaciones de factores genéticos y ambientales pueden estar relacionados con la etiología de una misma enfermedad. La heterogeneidad es un fenómeno íntimamente relacionado con la herencia poligénica, y en relación a la enfermedad constituye un claro ejemplo de cómo múltiples factores actúan como factores de riesgo que pueden combinarse de forma independiente.

Hay que tener presente, ante un rasgo o característica fenotípica específica, podemos encontrar diferentes formas entre los individuos que componen dicha población. Bajo el prisma de la genética de poblaciones, hablaremos de frecuencia genotípica en relación con la frecuencia relativa que tiene cada uno de los genotipos posibles, mientras que la frecuencia alélica se referirá a la representación que dispone un alelo determinado con respecto al conjunto de variantes de un determinado *locus*.

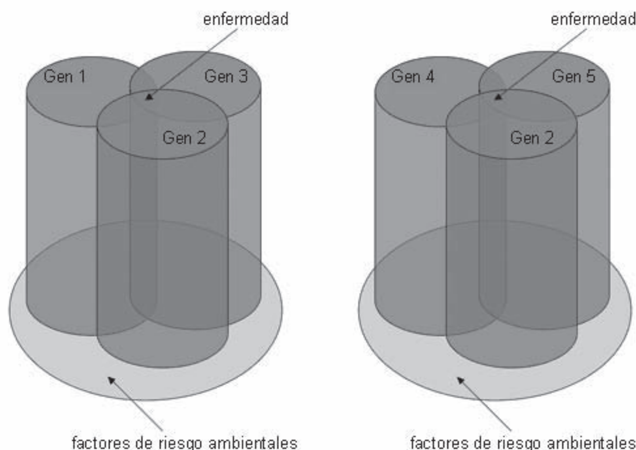


Figura 10. Dentro del modelo de herencia multifactorial, para una determinada patología podemos encontrar una serie de factores de riesgo, tanto ambientales como genéticos. Dentro del total de genes implicados en dicha patología, podemos comprobar como la combinación de algunos de estos genes y su interacción con el ambiente explica la aparición de la enfermedad.

Características generales de la herencia multifactorial.

1. Acción combinada de múltiples genes y factores ambientales.
2. Los rasgos fenotípicos dependen de la acción de múltiples genes (poligenes o genes menores), cada uno de éstos con dos o más formas alternativas (alelos).
3. Se ha de partir de un efecto aditivo de los genes cuyo resultado da el fenotipo. Por norma general, los poligenes actúan de forma independiente unos de otros.
4. Por lo que se refiere a los genes, no se suele conocer con exactitud el número concreto de genes implicados en cada rasgo o en cada enfermedad, de todas formas es posible mediante el uso de diferentes modelos matemáticos.
5. Por lo que se refiere al ambiente, los rasgos o patologías que siguen un modelo de herencia multifactorial reciben una gran influencia del ambiente.
6. Por lo que se refiere al fenotipo, dado que no se conoce ni el número exacto de genes implicados ni la influencia ambiental a la que se ha sometido un individuo, la única información de que disponemos es la del rasgo o patología en cuestión y de cómo se distribuye en la población.
7. Desde la genética cuantitativa, el fenotipo se estudiará en relación con su distribución en la población. De esta forma, el parámetro que cuantifica la variabilidad de un rasgo en una muestra es la varianza. Así, la varianza total o varianza fenotípica dependerá tanto de la fracción que se deba a las diferencias en las condiciones ambientales a las que se han visto expuestos los sujetos en la población. Asimismo, una parte del a desviación encontrada de un individuo en relación con la distribución entre los factores genéticos y los ambientales. De este modo, la varianza total o fenotípica (V_T) será igual al a suma de la varianza genética (V_G) más la varianza ambiental (V_A) más la varianza resultante de la interacción entre genotipo y ambiente (V_{GA}).
8. Por lo que se refiere al estudio de poblaciones. De esta forma, por ejemplo, mediante el uso de ecuaciones de regresión se pueden introducir en el modelo diferentes valores observados en la población, así como los datos relacionados con la fracción de la varianza debida a diferencias genéticas y ambientales, para predecir la similitud fenotípica entre dos sujetos a partir de su similitud genética y del ambiente al que han sido expuestos.
9. En relación con el estudio del a distribución de una patología que sigue un patrón de herencia multifactorial, hablaremos de frecuencias empíricas de la misma y no de frecuencias esperadas.
10. La frecuencia para cada enfermedad suele ser alta, y la aparición de la misma, tardía.

11. El riesgo de la enfermedad decrece rápidamente con la disminución del grado de parentesco. Asimismo, el riesgo para hijos de afectados suele ser bajo y para hermanos posteriores varia en relación con el número de hermanos afectados. En general, suele haber un sexo más afectado que otro.
12. Existen dos tipos fundamentales de herencia multifactorial en relación de si la característica presenta una distribución continua o discontinua en la población: (1) la herencia multifactorial cuantitativa y (2) la herencia multifactorial cualitativa.

3.3. Tipos de herencia multifactorial

Existen dos tipos fundamentales de herencia multifactorial en relación a si la característica presenta una distribución continua o discontinua en la población:
- Herencia multifactorial cuantitativa.
- Herencia multifactorial cualitativa.

En relación a la herencia multifactorial cuantitativa, debemos tener presente que el rasgo fenotípico se presenta en la población de una manera continua, pudiéndose establecer una distribución de frecuencias con una puntuación media, que permitirá comparar cualquier valor en relación a dicha distribución teniendo en cuenta el número de unidades de desviación que se encuentra el valor de la media poblacional. De este modo, cuanto más estrecho es un grado de parentesco, la correlación (que medirá el grado de similitud) será mayor en relación al fenotipo estudiado, tanto más cuanto mayores sean las influencias genéticas que reciba dicho fenotipo.

Por lo que se refiere a la herencia multifactorial cualitativa, el rasgo fenotípico se despliega en la población de una manera discontinua. No existe una graduación, se presenta o no se presenta en un determinado sujeto. De este modo, cuanto más estrecho es un grado de parentesco, la relación será mayor por lo que se refiere al fenotipo estudiado. Se ha de tener presente que en este caso, metodológicamente no es posible utilizar la correlación para medir el grado de similitud, sino la concordancia.

3.4. Herencia multifactorial cuantitativa

Una premisa esencial en relación a este tipo de herencia genética es que los rasgos fenotípicos cuantitativos son poligénicos, es decir que responden a un resultado común derivado de la acción de más de un gen (junto con los factores ambientales

implicados). De forma añadida, es importante destacar que muchos de los genes que intervienen en la expresión fenotípica de un rasgo tienen un efecto, al menos teóricamente, aditivo. Este hecho implica partir de un supuesto teórico que explicita que de cada copia de cada uno de esos genes ubicados en el genotipo de un sujeto aportará una cierta cuantía al valor total del rasgo fenotípico.

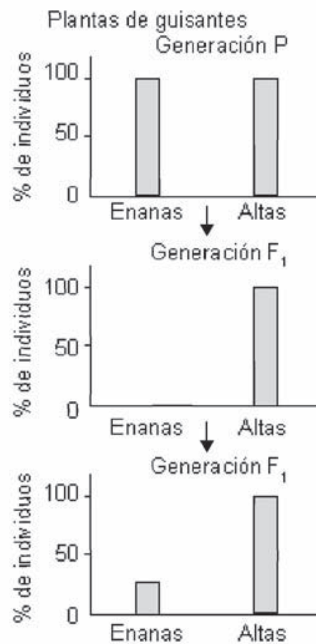


Figura 11. En la planta del guisante (*Pisum sativum*), si partimos de una generación parental (P) donde cruzamos dos razas puras: por un lado plantas que el 100% de sus individuos son enanos y por otro plantas donde el 100% son altas; los individuos de la primera generación (F_1) presentarán uno de los dos fenotipos: el fenotipo que responda al genotipo dominante. En este caso vemos que el fenotipo que se presenta en la generación de individuos heterocigotos es el de plantas altas. Al obtener una segunda generación (F_2) nos encontraremos que el fenotipo enmascarado en la primera generación vuelve a aparecer en una proporción de 1 a 3 (solamente el 25% de las plantas de la segunda generación presentarán el fenotipo enano). Este tipo de experimentos fueron llevados a cabo por Gegorio Medel en relación a la selección de caracteres discretos que tienen una variación cualitativa y discontinua (leyes de la uniformidad y segregación de Mendel). (Adaptada de Del Abril y col., 2001).

En el ser humano existen diferentes rasgos fenotípicos que pueden seguir este patrón de herencia. Rasgos como la presión sanguínea, la estatura, la masa corporal o algunos tan psicológicos como la inteligencia y la personalidad.

Hay que tener presente que cuando hablamos de rasgos continuos en el fenotipo nos estamos refiriendo a rasgos que exhiben una variabilidad determinada en relación a los modos en los que se pueden presentar. Si, por el contrario, estamos delante de un rasgo discreto nos referiremos a la presencia o la ausencia de dicho rasgo. Por ejemplo, imaginemos los grupos sanguíneos. Si una persona presenta el genotipo AA sus glóbulos rojos presentarán el antígeno A en su membrana, mientras que si el genotipo es el BB el antígeno presentado será el B. En este tipo de rasgo discreto, no se muestran valores intermedios que sólo se diferencian por el valor cuantitativo que se presenta sino que se manifiesta un rasgo concreto u otro dependiendo de cuál sea el fenotipo subyacente.

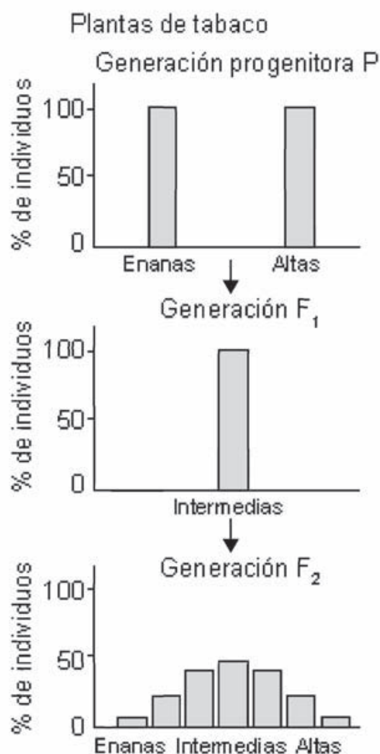


Figura 12. En la planta del tabaco (*Nicotiana longiflora*), si partimos de una generación parental (P) donde cruzamos dos razas puras: por un lado plantas que el 100% de éstas son enanas y por otro lado plantas donde el 100% son altas; los individuos de la primera generación (F_1) presentarán un fenotipo intermedio al de sus progenitores. Al obtener una segunda generación (F_2) nos encontraremos que el fenotipo presenta una variación cuantitativa y continua en las plantas, distribuyéndose siguiendo una curva normal. Este tipo de experimentos fueron llevados a cabo por Josef Gottlieb Kölreuter (adaptada de Del Abril y col., 2001).

Tal como hemos ido viendo en otros puntos, un gen es una secuencia de nucleótidos del ADN que contiene la información para sintetizar proteínas, para regular los diferentes mecanismos de la expresión génica y para codificar la secuencia de nucleótidos que conformarán los diferentes ácidos ribonucleicos. ¿Cómo es posible que un elemento unitario como es un gen pueda agregar sus efectos para originar un fenotipo de

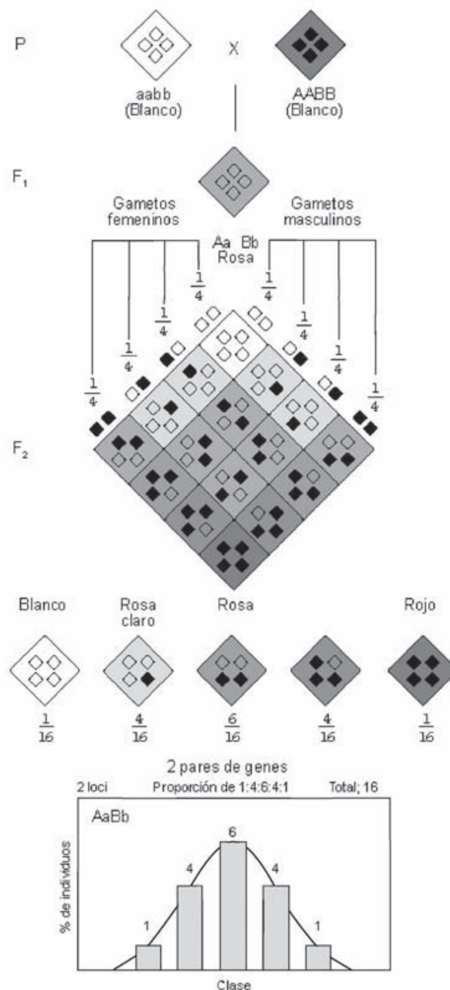


Figura 13. En la imagen se muestran los experimentos llevados a cabo por el genetista sueco Herman Nilsson-Ehle con el grano de trigo. Este autor partió de dos líneas puras parentales (P) de semillas de trigo blancas y rojas. Al cruzarlas obtuvo los individuos de la primera generación (F_1) que presentaban un fenotipo intermedio al de sus progenitores (semillas rosas). Al obtener una segunda generación (F_2) el fenotipo presentaba una variación cuantitativa y continua en el color de las semillas (adaptada de Del Abril y col., 2001).

tipo cuantitativo? Para poder contestar a esta pregunta podemos adentrarnos en los experimentos llevados a cabo por genetista sueco Herman Nilsson-Ehle (1873-1949) a comienzos del siglo XX. Este autor cruzó trigo de grano blanco con trigo de grano rojo (líneas puras de la generación progenitora, P) obteniendo una primera generación (F_1) con un fenotipo intermedio (rosa). Al cruzar los individuos de esta primera generación entre sí obtuvo una segunda generación (F_2) donde el fenotipo presentaba una variación cuantitativa y continua en el color, distribuyéndose siguiendo una curva normal que iba de rojo intenso hasta blanco pasando por una variedad de rosas.

¿Cómo es posible que ante un carácter determinado, en una segunda generación nos encontremos que sólo 2 de cada 16 individuos presenten los caracteres de las líneas puras de la generación progenitora? La respuesta puede parecer complicada, no obstante si recordamos las leyes propuestas por Mendel podemos observar que esto es posible si tenemos dos genes (cada uno de los cuales con dos alelos) que suman sus efectos para producir el fenotipo. De esta forma, en el fenotipo de los individuos de la generación F_2 nos encontraremos con 5 posibilidades fenotípicas diferentes y con probabilidades también diferentes (1:4:6:4:1). En este caso hablaríamos de 2 *loci*. Si, por ejemplo, de cada 64 sujetos de la segunda generación obtuviésemos uno con el fenotipo de una de las líneas puras de la generación progenitora y un segundo individuo con el otro fenotipo de la generación P, se podría explicar en base a la presencia de tres genes (cada uno de los cuales con dos alelos). En este caso, la variabilidad fenotípica encontrada en los sujetos de la F_2 sería de 7 clases diferentes dependiendo del número de alelos para dicho fenotipo que tenga cada individuo.

Supongamos que hay dos genes responsables de la coloración de las semillas de trigo (el gen A y el gen B). Al cruzar un individuo de una línea pura (aabb) que presenta un fenotipo de color blanco de la semilla con otro individuo de otra línea pura (AABB) que presenta un fenotipo de color rojo intenso de la semilla, el fenotipo de los individuos de la primera generación (F_1, AaBb) será un fenotipo intermedio (rosa). Al cruzar los individuos de la primera generación entre sí obtendremos diferentes combinaciones genotípicas (aabb, aabB, aaBb, aaBB, Aabb, AabB, AaBB, AaBb, aAbb, aABb, AAbb, AABb, aAbB, aABB, AAbB, AABB) con diferentes fenotipos que irán desde el blanco hasta el rojo intenso. Al obtener esta segunda generación (F_2) el fenotipo presentará una variación cuantitativa y continua en el color de las semillas. Esto es debido a que los alelos son aditivos (es decir, dependerá de cuantas unidades de pigmentación –alelos– haya en el genotipo).

A partir de los trabajos de Nilsson-Ehle, East y Johanssen se pudo corroborar que la variación fenotípica se podía descomponer en una porción genética y en una parte ambiental, además de que era posible estimar cada atribución y ver cómo se cumplían las leyes de Mendel cuando la variación es continua. De esta forma se pudieron cimentar las bases de la genética de principios del siglo XX. A final de la década de

los años 20, Ronald A. Fisher sugirió que los rasgos fenotípicos cuantitativos podían explicarse teóricamente a partir de los patrones delineados inicialmente por Mendel.

3.4.1. Dosis génica y valor genotípico

Llegados a este punto un concepto importante que hemos de resaltar es el de dosis génica. Ante un genotipo determinado ¿cuántas veces aparece un alelo específico? Si un individuo presenta homocigosis para ese alelo la dosis génica será de 2, mientras que si presenta heterocigosis la dosis será de 1. Imaginemos que damos un valor de 1 a los alelos A y B, mientras que los alelos a y b tienen un valor de 0 (este valor, se denomina valor aditivo). El valor genotípico resulta de sumar la dosis génica de cada forma alternativa de un gen multiplicada por su valor aditivo. Siguiendo el ejemplo de las semillas de trigo, un individuo de la generación progenitora con un genotipo AABB (y un fenotipo rojo intenso) tendrá un valor genotípico de 4 (1+1+1+1=4). Mientras que un individuo aabb (blanco) tendrá un valor genotípico de 0 (0+0+0+0=0). ¿Qué sucederá con un sujeto de la F_1 (AaBb)? Su valor genotípico seré de 2 (1+0+1+0=2). De esta forma, lo podríamos calcular para cada uno de los sujetos de la F_2. Por ejemplo, delante de un individuo que presenta un genotipo AABb vemos que la dosis para el alelo A (cuyo valor aditivo es de 1) es de 2, la dosis para el alelo a (cuyo valor aditivo es de 0) es de 0, la dosis para el alelo B (cuyo valor aditivo es de 1) es de 1 y la

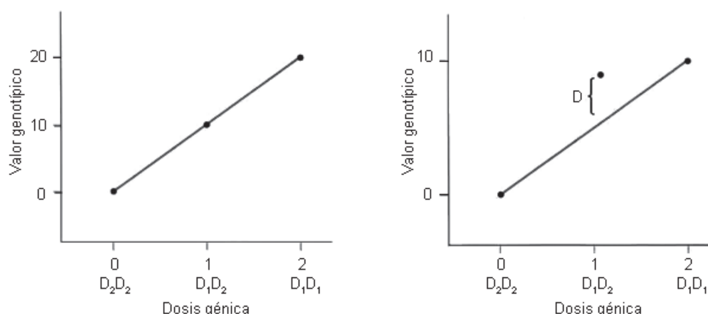


Figura 14. Se muestra la relación entre el efecto de dominancia y el valor genético aditivo. Imaginemos un gen, el gen D. Este gen tiene dos formas alternativas: D_1 y D_2. Supongamos que el alelo D2 tiene un valor aditivo de 0, mientras que el alelo D_1 su valor aditivo es de 10. En la gráfica de la izquierda podemos observar la relación entre la dosis génica y el valor genotípico mostrado. De esta forma, un individuo D_2D_2 presentará un valor genotípico de 0, para un individuo heterocigoto su valor genotípico será de 10 y un individuo D_1D_1 su valor genotípico será de 20. En la gráfica de la derecha, podemos observar que si la dominancia de una de las formas alternativas del gen sobre la otra es completa, los valores genotípicos no se ajustarán a lo predicho por lo que se refiere a la dosis génica. Se trata del denominado efecto de dominancia (adaptada de Del Abril y col., 2001).

dosis para el alelo b (cuyo valor aditivo es de 0) también es de 1. El valor genotípico resultante (2+1+0=3) se obtendrá multiplicando el valor aditivo del alelo A por la dosis génica (1x2=2), sumándole el valor del alelo B por la dosis génica (1x1=1) y, finalmente, sumándole el valor del alelo b por la dosis génica (0x1=0). En definitiva, para poder obtener la cuantificación total de un rasgo determinado es necesario sumar los valores genotípicos de todos los genes aditivos que participan en la explicación del fenotipo.

3.4.2. Variabilidad fenotípica: genética y ambiente

Hasta aquí hemos visto que todo lo referente al valor genético aditivo en relación a su contribución para un fenotipo determinado pero ¿qué sucede con el ambiente?

En los experimentos de Nilsson-Ehle veíamos que en los sujetos de la F_2 se observaba una gran variabilidad que parecía seguir una curva normal. La explicación que dábamos es que al tratarse de genotipos diferentes, cada uno de los cuales con alelos que aportaban diferente valor, el resultado podía ser muy variable. Cuando analizamos un rasgo cuantitativo en una población, ¿todas las diferencias encontradas en el fenotipo se pueden explicar por la variabilidad genética? La respuesta la podemos encontrar en otro de los factores que podría explicar parte de dicha variabilidad: el ambiente al que están expuestos los individuos.

Imaginemos que nos encontramos estudiando la inteligencia, un determinado rasgo de personalidad o bien un trastorno del estado de ánimo o de problemas de adicción a una sustancia determinada. Podríamos estudiar los genes implicados en la explicación de dichos rasgos que se manifiestan en el fenotipo. Podríamos analizar el peso que tiene la variabilidad genética para explicar las variaciones encontradas en la población. No obstante, necesariamente deberíamos también tener presente el peso del ambiente en su explicación. ¿Qué parte de la variabilidad observada en la población para un rasgo determinado es atribuible a los genes?, ¿qué parte se puede atribuir al ambiente?, y ¿qué parte a la interacción de ambos? Partiendo de estas cuestiones, si consiguiéramos un ambiente estrictamente homogéneo en todos los individuos de una población determinada, las diferencias observadas y toda la variabilidad encontrada en un rasgo fenotípico concreto la podríamos atribuir a los genes, mientras que si el genotipo fuera idéntico para todos los individuos de una población, la variabilidad en el fenotipo podría explicarse en base a las diferencias encontradas en el ambiente.

En definitiva, cuando estudiamos la proporción de la variabilidad que nos encontramos en un determinado rasgo al estudiar su distribución entre los individuos de una población podemos analizar qué proporción de dicha variabilidad depende del ambiente y qué proporción depende de los genes. Por ello, llegados a este punto, cabe desta-

car la gran importancia que cobran dos conceptos: la ambientalidad y la heredabilidad. La ambientalidad se refiere a la parte de la variabilidad de un fenotipo atribuible a diferencias en determinados factores ambientales que han experimentado los sujetos de la población, mientras que la heredabilidad es la parte de la variabilidad de un fenotipo que se debe a diferencias de tipo genético entre los sujetos de la población.

La varianza que presenta un determinado fenotipo representa una medida de dispersión de los datos que informa de la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética para dicho fenotipo. Por ello, toda la variabilidad que muestre un fenotipo (V_T) podrá descomponerse en la variabilidad ambiental (varianza ambiental, V_A o σ^2_A) y en la genética (varianza genética, V_G o σ^2_G).

$$V_T = V_G + V_A = \sigma^2_G + \sigma^2_A$$

Si despejamos la ecuación nos encontramos que la ambientalidad puede calcularse mediante la siguiente forma:

$$\text{Ambientabilidad} = \frac{V_A}{V_G + V_A} = \frac{\sigma^2_A}{\sigma^2_G + \sigma^2_A}$$

Mientras que la heredabilidad se puede calcular a través de la formula que se detalla a continuación:

$$\text{Heredabilidad} = \frac{V_G}{V_G + V_A} = \frac{\sigma^2_G}{\sigma^2_G + \sigma^2_A}$$

La heredabilidad en sentido amplio (H^2) incluye todos los efectos genéticos combinados. Se ha de partir del hecho que estimar el número de genes que determinan rasgos fenotípicos cuantitativos suele ser arduo, dificultoso y en la mayoría de los casos inviable, debido a la necesidad de implementar procedimientos experimentales que no pueden llevarse a cabo. De todas formas, se puede llevar a cabo una evaluación de los rasgos cuantitativos usando la razón de la varianza genotípica y la varianza fenotípica.

No olvidemos que además de la genética y del ambiente como factores explicativos de las variaciones encontradas en un rasgo a nivel poblacional, también es importante tener presente que puede existir una interacción entre genes y factores ambientales (V_{GA}).

En definitiva, el genotipo y el ambiente pueden interactuar o pueden asociarse (correlación): interacción G-A y asociación G-A.

En relación a la heredabilidad, y retomando los experimentos de Josef Gottlieb Kölreuter, imaginemos que cruzamos dos líneas diferentes de plantas del tabaco. Por un lado tenemos en la generación progenitora el cruce de una raza de plantas de tabaco altas con una raza de plantas de tabaco significativamente más cortas. Al cruzarlas, los individuos de la primera generación presentan un fenotipo intermedio. Suponiendo que la varianza encontrada en las líneas puras es la misma (7.54) y coincide con la varianza encontrada en los individuos de la F1, podemos concluir que dicha variabilidad se puede explicar por los factores ambientales. Esto es así debido a que los individuos de la generación progenitora son homocigotos, con lo cual todas las variaciones mostradas para ese fenotipo serán atribuibles a los factores ambientales. Lo mismo sucede con los sujetos de la primera generación. Éstos presentan un fenotipo intermedio ya que son individuos heterocigotos, pero entre ellos el genotipo es el mismo, con lo cual las variaciones encontradas serán también atribuibles a los factores ambientales. Luego, a partir de estos datos podemos afirmar que V_A=7.54. Una vez que hemos cruzado los individuos de la primera generación entre ellos nos encontramos que la variabilidad aumenta ya que la varianza mostrada para dicho rasgo es de 44.51. Se trata de la varianza total ya que los individuos de la segunda generación presentan genotipos diferentes. Luego si V_T=44.51, la V_G será igual a 36.97 (44.51-7.54). En este caso la ambientalidad será:

$$\text{Ambientabilidad} = \frac{V_A}{V_G + V_A} = \frac{7.54}{7.54 + 36.97} = 0.17$$

La heredabilidad será:

$$\text{Heredabilidad} = \frac{V_A}{V_G + V_A} = \frac{36.97}{7.54 + 3.97} = 0.83$$

De ello se desprende que la suma de las dos varianzas (genética y ambiental) será igual a la unidad (0.17 + 0.83 = 1).

¿Cómo interpretar estos datos? Lo que de aquí se desprende es que de la variabilidad del fenotipo observada en la población, un 17% se debe a diferencias en los factores ambientales a los que han sido expuestos los sujetos de dicha población, mientras que el 83% es atribuible a las diferencias genéticas entre los sujetos de la población.

3.4.3. Cría selectiva

En diferentes paradigmas experimentales dentro de la Psicología y la Neurociencia se ha utilizado la cría selectiva. En dicho contexto, este tipo de técnica consiste en cruzar individuos que presentan puntuaciones extremas en determinados rasgos conductuales o cognitivos.

Imaginemos que criamos selectivamente animales en función de su capacidad para aprender una tarea de aprendizaje. Por ejemplo, podemos utilizar una prueba para medir la ejecución de los sujetos en una tarea como el condicionamiento de la evitación activa de dos sentidos (EV2). En este tipo de prueba, los animales se entrenan para que aprendan a asociar la presencia de un estímulo inicialmente neutro (por ejemplo, un estímulo auditivo) con la aparición de un estímulo aversivo (por ejemplo, una pequeña descarga eléctrica administrada en las patas del animal), de tal forma que al final de los ensayos de aprendizaje sean capaces de llevar a cabo una determinada respuesta para evitar la administración de la descarga eléctrica.



Figura 15. Condicionamiento de evitación activa de dos sentidos (Ev2). En la imagen vemos una jaula experimental con dos compartimientos. La rata puede deambular libremente por los dos lados de la jaula. En esta prueba de aprendizaje, los animales son entrenados en un paradigma de condicionamiento con ensayos que consisten en la presentación de un estímulo visual o auditivo (por ejemplo, un sonido de 60 dB de intensidad y 1000 Hz de frecuencia durante 3 segundos) que es el estímulo inicialmente neutro y, tras el condicionamiento, estímulo condicionado (EC), seguido inmediatamente por la presentación de un estímulo incondicionado aversivo (EI). El EI puede consistir en la aparición de una leve descarga eléctrica (por ejemplo de 0.5 mA) administrada a las patas del animal a través de una rejilla metálica ubicada en el suelo de la jaula experimental. En este tipo de paradigma la administración del EI termina cuando el sujeto cambiaba de compartimiento (respuesta de fuga) o bien después de 30 segundos desde su inicio. Una vez el animal ha aprendido que el EC era un estímulo discriminativo señalizador de la presentación de la descarga, la sola presentación del EC elicita que el sujeto cambie de compartimiento antes de la administración del EI, evitando por lo tanto la presencia de la descarga eléctrica (respuesta de evitación).
(Imagen obtenida del laboratorio de Psicobiología de la Universidad Autónoma de Barcelona).

Una vez realizada la cría selectiva durante varias generaciones en función de la capacidad mostrada por los animales para aprender este tipo de tarea, podremos obtener animales que de promedio muestran una muy buena ejecución en el condicionamiento si la selección se ha llevado a cabo en función de la facilidad de los animales para este tipo de tarea, o bien animales con una ejecución media muy mala si la selección se ha llevado a cabo en función de su dificultad para la tarea, siempre que el fenotipo (facilidad para aprender la tarea) tenga un cierto control genético.

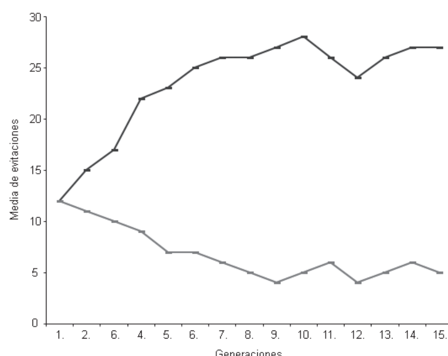


Figura 16 La gráfica muestra la ejecución de dos tips de ratas criadas selectivamente durante varias generaciones en función de la capacidad mostrada por los animales para aprender un condicionamiento de evitación activa de dos sentidos (EV2). En el eje de ordenadas, podemos ver la media de evitaciones (respuestas correctas) que realizan los animales, mientras que en el eje de abscisas se representan las generaciones de cría selectiva. Al final de la 15ª generación vemos que se han obtenido dos tipologías de animales muy diferentes en relación a su ejecución en la tarea de EV2: ratas con una facilidad notable para la tarea (ratas muy aprendedoras) y ratas que presentan una dificultad especial para llevar a cabo correctamente el aprendizaje (ratas poco aprendedoras).

La heredabilidad en sentido reducido (h^2) cobra un sentido muy importante para lo que se refiere a la selección artificial y la cría selectiva. Llegados a este punto, cabe preguntarse si es posible calcular qué parte de la varianza fenotípica observada entre los individuos de la población es atribuible a la variación genética mediante el uso de estas técnicas. Una forma de poder calcularlo es a través de la cría selectiva en función de un rasgo entre dos generaciones. Imaginemos que de un conjunto de ratas seleccionamos aquellas que presentan una puntuación extrema en la tarea de EV2. Por ejemplo, supongamos que la media del conjunto inicial de ratas es de 10 respuestas correctas en una sesión de 30 ensayos (1/3 de respuestas correctas). Supongamos que el grupo que hemos seleccionado presenta un valor medio de respuestas correctas de 22. La diferencia entre la media de la población inicial de ratas (M) y la de los sujetos seleccionados (M′) se denomina diferencial de selección (S). En este ejemplo, el diferencial de selección sería:

$$S = M' - M = 22 - 10 = 10$$

De los individuos seleccionados, obtenemos una segunda generación. Imaginemos que el valor medio (M'') de respuestas correctas en el condicionamiento de EV2 de esta segunda generación es de 17. De aquí se deriva que la respuesta de selección (R) viene dada por la diferencia del valor resultante de la segunda generación menos el valor de la población inicial.

De esta forma:

$$R = M'' - M = 17 - 10 = 7$$

La heredabilidad la podríamos calcular dividiendo la respuesta de selección entre el diferencial de selección.

$$\text{Heredabilidad} = \frac{R}{S} = \frac{7}{12} = 0.583$$

Tenga presente el lector, que para obtener un índice fiable de heredabilidad, el conjunto inicial de sujetos debería constituir una población estable que nos permitiera un cálculo poco sesgado de la M y, de esta forma, la obtención posterior de la M' y la M'' en las sucesivas generaciones en función del criterio de selección establecido.

3.4.4. Grado de parentesco

Hemos analizado en el punto anterior la varianza genética en relación a modelos animales de cría selectiva. No obstante, cuando estamos trabajando con la conducta y la cognición humana cabría preguntarnos cómo podemos evaluar la varianza genética. La respuesta la podemos encontrar en el grado de parentesco. En este caso, es importante tener presente que en cada relación de parentesco se disponen de una forma diferencial los diferentes elementos de la varianza genética en sentido más amplio. Estos elementos son el aditivo, el de dominancia y el de epistasia, por lo que se refiere a la atribución de la varianza total a genes aditivos dialélicos, a la interacción que tiene lugar en el mismo *locus* y a la interacción desarrollada entre *loci*, respectivamente.

La tabla siguiente proporciona los valores teóricos del coeficiente de correlación en función del grado de parentesco. La h^2 representa la heredabilidad en sentido reducido, mientras que la H^2 representa la heredabilidad en sentido amplio.

Tabla 6. Índice de relación genética (alelos compartidos) en función del grado de parentesco.

Grado de parentesco	Índice de relación genética	Coeficiente de correlación
Gemelos monocigóticos	1/100%	H^2
Gemelos dicigóticos	0.5/50%	~ $H^2/2$
Hermanos por parte de dos progenitores	0.5/50%	~ $H^2/2$
Hermanos por parte de un progenitor	0.25/25%	$h^2/4$
Hijo/progenitor	0.5/50%	$h^2/2$
Hijo/hermano progenitor	0.25/25%	$h^2/4$

Bajo el supuesto de que la influencia de los factores ambientales se proporcionan de forma aleatoria en relación a los valores genotípicos y partiendo de la ausencia de una interacción entre dichos factores ambientales y el genotipo, la covarianza fenotípica teórica entre el índice de relación genética en función del grado de parentesco nos permite calcular la heredabilidad. De este modo, un cociente adecuado sería el de la correlación entre los parientes para el fenotipo estudiado (r) dividida por el grado de relación genética (R).

Imaginemos que administramos un test de personalidad a padres y a sus hijos. Si los resultados muestran que existe una correlación para un rasgo concreto de personalidad (por ejemplo, 'Extraversión') de 0.43 entre progenitor e hijo ¿cuál sería el valor de la heredabilidad?

$$\text{Heredabilidad} = \frac{r}{R} = \frac{0.43}{0.5} = 0.86$$

En este caso vemos que el grado de relación genética (R) entre padres e hijos es del 50% (0.5).

Otro aspecto importante es la cuantificación del número de genes que afectan a un rasgo cuantitativo en relación a la varianza genotípica. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que partiendo del supuesto de que el número de genes implicados en un rasgo cuantitativo no es excesivo, la estimación del número de genes puede llevarse a cabo utilizando la varianza genotípica. Para poder estimar el número de genes a partir de la varianza genotípica es necesario contar con las medidas de variación y de tendencia central de dos líneas divergentes desde un punto de vista fenotípico.

3.4.5. La inteligencia, ¿un ejemplo de herencia multifactorial cuantitativa?

Diferentes evidencias experimentales y teóricas han puesto de manifiesto que la inteligencia es un fenotipo que sigue un patrón de herencia multifactorial cuantitativo. Cuando se estudia la inteligencia en la población es posible observar una distribución que sigue una distribución normal o campana de Gauss.

La distribución normal es una distribución de probabilidad cuya función de densidad es simétrica y presenta una perfil de campana. Este tipo de distribución se puede aplicar y utilizar como modelo en un gran número de variables y factores estadísticos de ámbito de la fisiología, la farmacología y la genética. De forma añadida, esta distribución está ligada a la teoría de la probabilidad y a los modelos matemáticos que de ella se derivan.

La distribución normal estandarizada se da cuando μ es igual a 0 y la s es igual a 1. Partiendo de una variable aleatoria (X) con una media de μ y una desviación estándar de s, al definir otra variable aleatoria (Z) como :

$$z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

Entonces, Z seguirá una distribución con μ igual a 0 y la σ igual a 1.

El punto crítico es tener una buena herramienta para poder cuantificar realmente lo que es la inteligencia en el ser humano y poder contar con un índice que nos permita comparar las puntuaciones de sujetos concretos en relación a la distribución de probabilidades en la población general. Si representamos en un histograma las frecuencias fenotípicas para dicho índice en la población general obtendríamos una distribución normal.

El índice comúnmente utilizado es el de cociente de inteligencia (CI). A partir de la puntuación de un sujeto (valor cuantitativo del CI) podemos dilucidar la posición de la persona en relación a la población, lo cual puede tener utilidad desde el ámbito de la Psicología aplicada.

En la actualidad, a partir de la metodología experimental de estudios de gemelos idénticos criados en ambientes separados se ha sugerido que la heredabilidad en sentido amplio del CI tiene un valor aproximado de 0.75.

Por lo que se refiere al ambiente, parece ser que la influencia del ambiente compartido en relación al CI parece tener una nimia importancia. La fracción de la varianza fenotípica atribuible a diferencias de las condiciones ambientales que han experimentado los sujetos, parece ser que estaría vinculada a los factores específicos de cada persona y no a los comunes de personas que viven en un mismo entorno. De forma

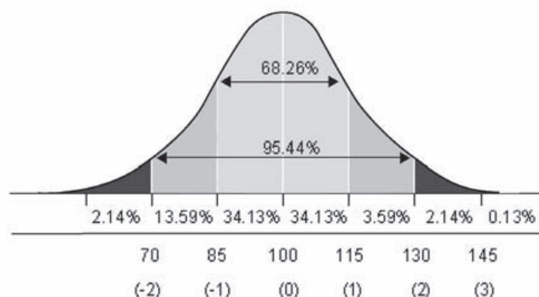


Figura 17. En la población general, el cociente de inteligencia (CI) sigue una distribución normal. Se trata de una distribución de probabilidad cuya función de densidad es simétrica y presenta un perfil acampanado. Dicha distribución puede estandarizarse, presentando una media (m) igual a 0 y una desviación estándar (s) igual a 1. Al sumarle 100 al valor de la media, nos encontramos que cada desviación estándar se obtiene al añadir o quitar (dependiendo del extremo de la curva en el que nos encontremos) 15 puntos. De esta forma, dos desviaciones estándar por encima de la media se corresponde a una puntuación de 130, mientras que dos desviaciones estándar por debajo de la media se corresponden con una puntuación de 70. Para calcular la puntuación de un individuo, se ha de multiplicar 15 por la puntuación típica y sumarle 100. Por ejemplo, un sujeto con una puntuación típica de 2 (dos desviaciones por encima de la media) presentaría un CI de 130, ya que (15x2)+100=130. Lo mismo ocurre con un sujeto cuya puntuación típica es de -2 (dos desviaciones por debajo de la media). En este caso el CI será de 70, ya que (15x-2)+100=70

añadida, se ha podido comprobar que la heredabilidad estaría relacionada con la edad de los sujetos, de manera que a medida que aumenta la edad también aumenta ésta.

Según algunos recientes trabajos, la heredabilidad en otras capacidades cognitivas como diferentes tipos de memoria, capacidades verbales, capacidades espaciales, etc., se puede estimar en un 0.5.

3.5. Herencia multifactorial cualitativa

Este tipo de herencia multifactorial en el que la distribución del rasgo fenotípico sigue un patrón discontinuo también se denomina herencia multifactorial con umbral. De todas formas, a pesar de que fenotípicamente la variación encontrada sea discontinúa (presentar o no presentar un rasgo), los factores implicados en un determinado rasgo que sigue este patrón de herencia presentan una variación cuantitativa. Dichos factores pueden ser tanto genéticos como ambientales. Así pues, los factores genéticos que aportan un valor indicativo de una predisposición (que tal como hemos visto en los apartados anteriores se identifican en inglés como QTL, *quantitative tret*

loci) añadirán dicho valor a diferentes factores ambientales representando un determinado grado final de susceptibilidad a la aparición de un fenotipo concreto.

En el caso de un rasgo patológico hablaremos de factores de riesgo que presentan una variación cuantitativa predisponiendo a la persona a sufrir una patología en mayor o menor grado en función de la cantidad de factores que presente. De esta forma, cuando se sobrepasa un umbral determinado aparece la patología. Por ello el umbral marca la distribución cualitativa del fenotipo, ya que hasta que el número de factores genéticos y ambientales que dispone una persona no llegan a un umbral determinado no se manifiesta el rasgo en cuestión o la patología.

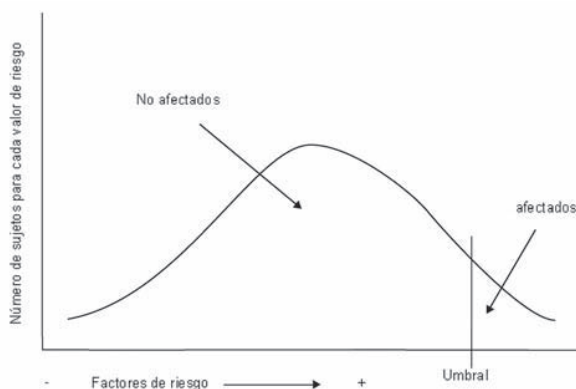


Figura 18.. Dentro del modelo de herencia multifactorial con umbral, tenemos que tener presente que para una determinada patología podemos encontrar una serie de factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. Estos factores de riesgo presentan una variación cuantitativa predisponiendo a la persona a sufrir una patología en mayor o menor grado en función de la cantidad de factores que presente. De esta forma, cuando se sobrepasa un umbral determinado aparece la patología.

Una de las características de la herencia multifactorial con umbral es que la proporción de los sexos afectados por la patología o que presentan el rasgo en cuestión puede ser diferente. Generalmente, un sexo suele estar afectado más frecuentemente que el otro. Por ejemplo, imaginemos que en una patología que sigue un patrón de herencia multifactorial de umbral la frecuencia de mujeres afectadas es mayor que la frecuencia de hombres en una población. Este diferencial en la frecuencia fenotípica observada se puede explicar en relación al umbral de manifestación de la enfermedad. En el caso que nos atañe, el umbral de manifestación es más bajo en las mujeres que en los hombres, lo que significa que las mujeres necesitan menos factores de riesgo (genéticos y ambientales) para manifestar la patología, mientras que los hombres necesitan más factores de riesgo que las mujeres.

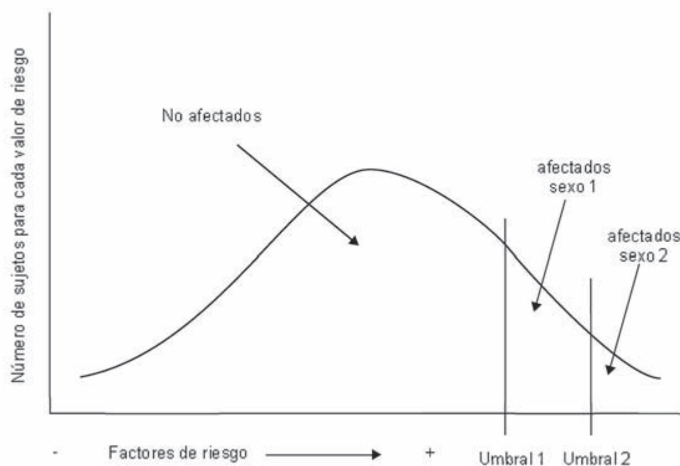


Figura 19. En la herencia multifactorial con umbral, es posible observar una variación cuantitativa en los factores de riesgo que predisponen a sufrir una patología concreta y dicha variación puede representar una predisposición con un umbral doble en función del sexo de los afectados. En la figura se representa una curva de frecuencia del número de sujetos para cada valor de riesgo (factores genéticos y ambientales) en relación a un umbral doble afectando de forma diferencial a las personas de diferente sexo. La patología se manifiesta con más frecuencia en el sexo 1 que en el sexo 2, ya que el umbral de manifestación es más bajo para el sexo 1. Esta curva hipotética, por lo tanto, representa el número de factores de riesgo que se necesitan para presentar la enfermedad, de tal forma que los sujetos del sexo 1 necesitan menos factores de riesgo (genéticos y ambientales) para manifestar la enfermedad, mientras que los sujetos del sexo 2 necesitan más factores de riesgo.

¿Qué sucede con la descendencia de una persona afectada? Hemos de partir del hecho de que el riesgo para los hijos de personas afectadas es bajo y variable (a diferencia de la herencia unifactorial donde, tal como hemos visto anteriormente, es alto e invariable). Este riesgo varía en función del número de hermanos afectados (riesgo mayor creciente por cada hermano afectado). En el caso de que la patología en cuestión tenga un doble umbral para cada uno de los sexos afectados, nos encontramos que los descendientes de las personas afectadas del sexo con menor frecuencia de afectación tendrán más riesgo de heredar la patología. En el ejemplo anterior, veíamos una patología con un patrón de herencia multifactorial de umbral donde la frecuencia de mujeres afectadas ara mayor que la frecuencia de hombres afectados en una población determinada. En este caso, los descendientes de un hombre afectado para esta enfermedad tendrán más riesgo de heredar la enfermedad en comparación con los descendientes de una mujer afectada, ya que para que un hombre este afectado tiene que tener mayor número de factores de riesgo y, por lo tanto, tendrá más

genes de riesgo que poder trasmitir a su descendencia. De forma añadida, las hijas de un hombre afectado tendrán más riesgo de sufrir la enfermedad que los hijos, debido a que su umbral de manifestación de la patología resulta ser más bajo.

La afectación denominada *talipes equinovarus* o pie zambo, es una malformación congénita que afecta a los pies. Se trata de una enfermedad que suele afectar al aparato músculo esquelético y a los vasos sanguíneos y que puede manifestarse en uno o en ambos pies. Generalmente, el pie tiene un aspecto corto y dilatado, y el talón apunta hacia la superficie inferior mientras la parte anterior del pie está invertida hacia la zona interior. El tendón de Aquiles suele presentar una extrema rigidez y el talón puede ser estrecho y los músculos de la pierna más pequeños en comparación con los músculos surales normales. Se trata de una afectación que parece seguir un patrón de herencia multifactorial cualitativo o de umbral. La frecuencia es mucho mayor en niños que en niñas. Por lo que el umbral de manifestación es más bajo para los niños. Concretamente, la incidencia de esta enfermedad es de dos veces mayor en los varones que en las mujeres. Por este motivo, tendrán más riesgo de heredar la enfermedad los descendientes de una mujer afectada por esta enfermedad que los de un hombre afectado ya que la mujer tendrá más genes de riesgo que poder trasmitir a la descendencia. Del mismo modo, los hijos de una mujer afectada tendrán más riesgo de manifestar la enfermedad que las hijas de dicha mujer, ya que su umbral de manifestación es más bajo. En definitiva, las hijas de un padre afectado serán los descendientes que presentarán un riesgo más bajo de manifestar la enfermedad, mientras que los hijos de una mujer afectada serán los descendientes que presentarán el riesgo más alto para dicha enfermedad.

Las características generales de las patologías que siguen un patrón de herencia multifactorial suelen ser la siguientes.

1. En la herencia multifactorial, uno de las características que se suele repetir es que generalmente nos encontramos un sexo que presenta una mayor incidencia que otro. En estos casos hablamos de una herencia multifactorial de doble umbral.
2. El número de enfermedades que siguen un patrón de herencia multifactorial en comparación con la herencia unifactorial es pequeño.
3. La prevalencia de la enfermedad en la población es alta.
4. El riesgo de la enfermedad decrece rápidamente con la disminución del grado de parentesco. Asimismo, el riesgo para hijos de afectados suele ser bajo y para hermanos posteriores varia en relación al número de hermanos afectados. En general, es posible destacar que el riesgo para los parientes de primer grado es menor que el encontrado en las enfermedades que siguen un patrón de herencia unifactorial.
5. La concordancia encontrada entre gemelos monocigóticos es superior al doble de la concordancia encontrada entre gemelos dicigóticos.

Tabla 7. Tabla comparativa entre las enfermedaddes. multifactoriales y unifactoriales.

	Enfermedades multifactoriales	Enfermedades unifactoriales
Genes	Poligenes (diferentes genes de riesgo)	Sólo un gen
Ambiente	La importancia del ambiente es notable, ya que los poligenes interaccionan con los factores de riesgo, dando como resultado la aparición de la enfermedad	La importancia del ambiente es poca o nula. No obstante, en ocasiones un gen puede no manifestarse en el fenotipo (penetrancia incompleta). Esto se debe a la epistasis y/o a las interacciones que ejerce el ambiente sobre el gen en cuestión. En algunas ocasiones, puede haber expresividad variable de un gen como fruto de las interacciones de otros genes y/o del ambiente. De este modo, cuando un gen penetra se puede manifestar con grados diferentes en individuos diferentes
Aparición	Excepto para algunas alteraciones gestacionales y/o relacionadas con el desarrollo, la aparición suele ser tardía	Por norma general, la enfermedad suele aparecer en el nacimiento
Patología	Poco numerosas	Muy numerosas
Frecuencia para cada rasgo patológico	Alta (aprox. 0.01)	Baja (aprox. 0.0001)
Riesgo para los hijos de afectados	Bajo (depende de la combinación de factores de riesgo que tengan)	Alto e invariable.
Riesgo hermanos posteriores	El riesgo se modifica en función del número de hermanos afectados. El tener más factores de riesgo implica la existencia de más miembros de la descendencia que presenten la alteración	Es un riesgo constante que no depende del número de hermanos que estén afectados
Disminución del riesgo en relación al grado de parentesco	El riesgo para los parientes de primer grado es menor que para cualquiera de las enfermedades unifactoriales. Además, decrece dicho riesgo de forma rápida en función al grado de parentesco	El riesgo de sufrir la enfermedad disminuye 0.5 por cada grado de parentesco
Proporción de sexos afectados	Un sexo suele estar más afectado que otro (p.e doble umbral)	La proporción no varia. A excepción de la herencia ligada al sexo, la herencia limitada al sexo y la herencia influida por el sexo, donde la proporción varia

En definitiva, por lo que se refiere a la herencia multifactorial con umbral hemos de tener presente que estamos ante una predisposición a manifestar un determinado rasgo o una enfermedad en relación al número total de factores de riesgo (tanto genéticos como ambientales) que presenta una persona. De esta forma, si gracias a los avances en biomedicina se identifica un factor genético en un determinado sujeto que constituye uno de los factores de riesgo conocidos para una enfermedad concreta, esto no asegura la manifestación de la patología, ya que para manifestar dicha condición el sujeto ha de traspasar su umbral de manifestación. Teniendo presente la existencia tanto de factores de riesgo genéticos como ambientales, en este caso cabría evitar todos aquellos factores ambientales que pudieran aumentar el riesgo de llegar al umbral de manifestación y de que apareciera, por lo tanto, la enfermedad.

3.6. Algunas enfermedades que siguen un patrón de herencia multifactorial

En muchas de las enfermedades mentales y en algunos trastornos relacionados con el desarrollo, es importante tener presente que existe cierta carga genética. No obstante, la implicación de los genes en la etiología y desarrollo no suele seguir un patrón unifactorial de herencia. Cuando estamos delante de alteraciones como es el caso de la esquizofrenia, la depresión o la ansiedad nos podemos encontrar en una situación en la que no podamos hablar de un único gen que sea el responsable de la aparición del trastorno. Por el contrario, la implicación genética relacionada con dichas alteraciones aparece en relación a la interacción de diferentes genes con el ambiente que experimentan las personas. Cada uno de los genes supone una pequeña influencia o carga, no obstante en conjunto conllevan a una combinación que predispone a un riesgo genético de sufrir una determinada alteración. En combinación con el ambiente que experimenta una persona, dicha predisposición puede hacer que la persona esté afectada o no.

Imaginemos que estamos ante una pareja de gemelos genéticamente idénticos, donde uno de los gemelos sufre esquizofrenia. El hermano podrá desencadenar o no la enfermedad en función de diferentes factores del entorno y del ambiente al que se encuentre expuesto (por ejemplo, situaciones de estrés, infecciones intrauterinas, diferentes factores nutricionales, etc.). Sin embargo en enfermedades unifactoriales autosómicas, cuando uno de los gemelos genéticamente iguales está afectado, el otro también sufrirá la misma suerte que su hermano. De este modo, si uno de los gemelos esta afectado de la enfermedad de Huntington, de acondroplasia o de enanismo pituitario (enfermedades que siguen un patrón autosómico dominante) el otro hermano también lo estará.

En el caso de la esquizofrenia, se trata de una enfermedad cuyos síntomas suelen aparecer a partir de la segunda década de vida. Esta afectación se caracteriza por un conjunto de síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos se relacionan con la incapacidad de analizar las creencias, las percepciones y el pensamiento con un criterio realista, incapacitando al paciente para poder interpretar de una manera correcta la realidad que lo envuelve. Así, dentro de los síntomas positivos pueden aparecer diferentes tipos de delirios, alucinaciones, pensamientos ilógicos, etc. Por lo que se refiere a la sintomatología negativa, ésta se caracteriza por un embotamiento afectivo (déficit o discapacidad para experimentar y expresar las emociones), por una ausencia de habilidades sociales y/o relacionales y por un aislamiento y retraimiento personal. Los síntomas cognitivos, por su parte, se relacionan con déficit en diferentes procesos atencionales y mnésicos, sobre todo implicados en los diferentes componentes de lo que constituye la memoria de trabajo.

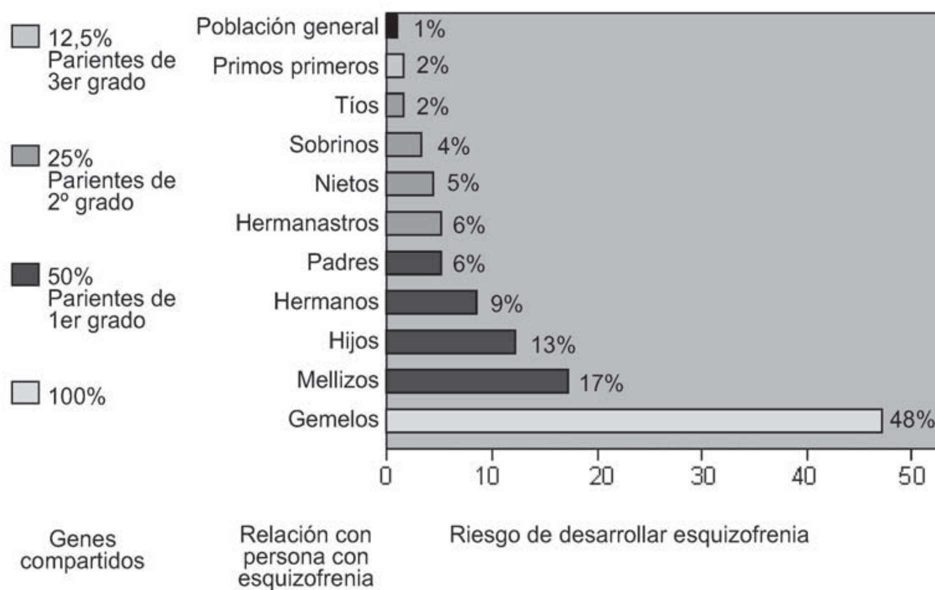


Figura 20. En la esquizofrenia el riesgo de sufrir la enfermedad relacionado con el grado de parentesco decrece rápidamente. Del mismo modo, el hecho de que personas que comparten un 100 % de su carga genética (gemelos idénticos) presenten casi un 50% de riesgo de sufrir la enfermedad explica la importancia que tiene la interacción de los factores genéticos con diferentes factores de riesgo ambiental o del entorno al que están expuestas las personas (fuente Gottesman, 1991).

Se trata de una enfermedad que afecta aproximadamente a un 1% de la población general y que parece seguir un patrón de herencia multifactorial de umbral. Por lo tanto, existen poligenes de riesgo que aportan una susceptibilidad determinada para sufrir la enfermedad. Estos genes, en conjunción con los factores ambientales y del entorno harán aparecer la enfermedad.

En relación a los déficit cognitivos que presentan las personas con esquizofrenia existen diferentes estudios que han puesto de manifiesto que en casi un 50 % de los parientes de primer grado de pacientes que manifiestan la enfermedad existe una afectación de la memoria de trabajo, aún cuando estos parientes no presenten ningún síntoma de la enfermedad. De forma añadida, estudios de neuroimagen cerebral han mostrado que estos parientes también muestran un funcionamiento alterado de la corteza prefontal (región que tiene una importancia crítica relacionada con el papel de algunos de los genes implicados en la etiopatogenia de la enfermedad).

En septiembre de 2004 Daniel Weinberger, director del programa de *Genes, Cognición y Psicosis* del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América, presentó datos que estimaban en una decena los genes implicados en esta alteración. De los candidatos que parecen haber surgido más evidencias experimentales es posible destacar en la actualidad a dos de ellos: el gen COMT y el gen 5-HT2A, relacionados con los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y serotoninérgico respectivamente. Por ejemplo, el gen COMT implica una depleción dopaminérgica en los lóbulos frontales, aspecto que podría explicar buena parte del cuadro presentado por algunos enfermos. A pesar de que no hay un consenso global sobre los *loci* de riesgo, diferentes evidencias sugieren ligamientos en los cromosomas: 1, 5, 6, 10, 13, 15 y 22. Por ejemplo, en el año 2002 investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América relacionaron un gen ubicado en el cromosoma 22 con un riesgo importante para sufrir esquizofrenia. Otro estudio que comenzó en 1990 en Quebec mostró una fuerte susceptibilidad para sufrir esquizofrenia en un gen ubicado en el cromosoma 6 (6p22-p24). Un estudio reciente llevado a cabo en la Universidad de California ha demostrado que un gen localizado en el cromosoma 22 (el gen *hSKCa3* localizado en 22q) incrementa notablemente el riesgo para sufrir esquizofrenia. Dicho gen presenta la información necesaria para la síntesis de las proteínas con conforman los canales de potasio relacionados con la actividad eléctrica de los receptores NMDA a nivel cerebral. El gen presenta una repetición del triplete CAG parecida a la que causa la enfermedad de Huntington. Esta repetición puede conllevar fenómenos de anticipación debido a que las generaciones siguientes podrían acumular más repeticiones del triplete. El fenómeno de la anticipación se ha demostrado en diferentes estudios de familias, de manera que aumenta la severidad del trastorno y la edad de aparición se anticipa a lo largo de las generaciones sucesivas, tal como puede suceder, por ejemplo, con la enfermedad de Huntington.

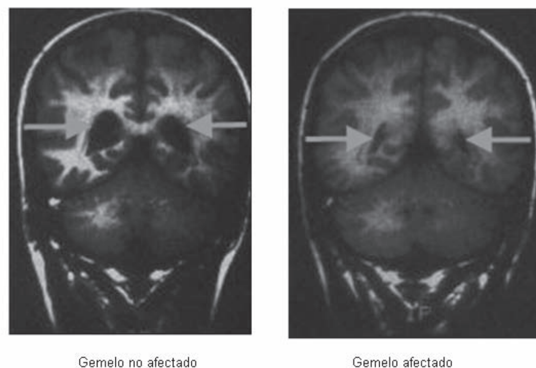


Figura 21. En la figura podemos observar la imagen obtenida mediante resonancia magnética de dos gemelos idénticos. El gemelo de la izquierda está afectado de esquizofrenia, mientras que el gemelo de la derecha no presenta la enfermedad. En la imagen se puede observar que el gemelo afectado presenta una clara dilatación de los ventrículos laterales.

De los trabajos publicados en 2004 del grupo encabezado por Daniel Weinberger se promovió una vinculación de los estudios genéticos sobre la etiología de la enfermedad con algunos experimentos relacionados con el papel que presentaba la dopamina en la memoria de trabajo (un tipo de memoria, que tal como hemos visto, resulta estar afectada en muchos enfermos de esquizofrenia). De este modo, se empezó a analizar la predisposición genética a sufrir esquizofrenia en relación a la expresión de una cantidad ingente de receptores D2 en el estriado. Kandel, Simpson, Kellendonk y Polan estudiaron dicha susceptibilidad genética en la génesis de la sintomatología cognitiva que muestran los enfermos de esquizofrenia mediante ratones que presentaban un gen cuya expresión aumentaba las concentraciones basales normales de receptores D2 en el estriado. De esta forma, estos autores demostraron que los ratones presentaban un claro déficit en diferentes pruebas que evaluaban la memoria de trabajo.

Dado que en la esquizofrenia los factores ambientales desempeñan un papel muy importante muchas investigaciones actuales se están dirigiendo al estudio de la interacción de las variaciones genéticas con diferentes impactos ambientales (por ejemplo, diferentes exposiciones perinatales, complicaciones en el parto, experiencias vitales estresantes, etc.).

En relación al trastorno de déficit de atención con hiperactividad se ha podido comprobar que también sigue un patrón de herencia multifactorial. Este trastorno se caracteriza por inatención, hiperactividad e impulsividad. Diferentes estudios de familias, de gemelos y de adopciones han puesto de manifiesto su carácter heredable. De forma añadida, diferentes estudios farmacocinéticas han sugerido que las dife-

Tabla 8. Algunas enfermedades que siguen un patrón de herencia multifactorial.

Afectación	Aparición	Herencia	*Loci* de riesgo
Esquizofrenia	Puede aparecer en la segunda década de la vida de una persona. No obstante, diferentes estudios de familias han mostrado anticipación relacionada con la acumulación de la repetición del triplete CAG	Multifactorial de umbral, con una prevalencia poblacional de un 1%	Algunos genes que han mostrado una implicación importante son: COMT, 5-HT2A y hSKCa3. Existen diferentes estudios que han sugerido ligamientos en los cromosomas: 1, 5, 6, 10, 13, 15 y 22, siendo este último uno de los más estudiados y con resultados muy satisfactorios
Trastorno de déficit de atención con hiperactividad	Alteración psiquiatríca de inicio en edad temprana (3-7 años) clínicamente heterogéneo, caracterizado por falta de atención, impulsividad e hiperactividad	Multifactorial con umbral	Genes candidatos: DAT1 (trasportador de la dopamina), DRD4 y DRD5 (receptores de dopamina), 5-HT1B (receptor serotonina), DBH (dopa-b-hidroxilasa), SNAP-25 (proteína asociada a sinaptosomas) y COMT (catecol-O-metiltransferasa
Enfermedad de Alzheimer tardía	Aparición de síntomas de demencia progresiva a partir de los 60 años de edad	Multifactorial con umbral	Se ha podido comprobar que hay un incremento del riesgo de sufrir la enfermedad con la presencia del alelo Apoe-4
Dislexia	Trastorno que cursa con problemas de lectura ligados al desarrollo	Multifactorial	Loci de riesgo localizados fundamentalmente en los cromosomas 6 y 15
Anancefalia, paladar partido, labio leporino, espina bífida y otros defectos del nacimiento	Trastornos de aparición gestacional	Multifactorial de umbral 1-2/1000 cada una	?

rencias individuales en relación a la respuesta diferencial al tratamiento farmacológico podrían explicarse por diferencias genéticas subyacentes. De este modo, a lo largo de las últimas décadas se han ido identificando algunos de los genes que podrían constituir factores de riesgo claros para esta alteración multifactorial y que, además, podrían explicar en muchos aspectos las diferencias farmacológicas y terapéuticas encontradas. Los principales genes estudiados son los siguientes: DAT1 (trasportador de la dopamina), DRD4 y DRD5 (receptores de dopamina), 5-HT1B (receptor serotonina), DBH (dopa-b-hidroxilasa), SNAP-25 (proteína asociada a sinaptosomas) y COMT (catecol-O-metiltransferasa.

Por otro lado, el retraso mental ligero sigue un patrón de herencia multifactorial. De este modo, los progenitores de una persona con este tipo de alteración puede presentar algunos de los poligenes que predisponen a sufrir el retraso. Por otro lado, la influencia del ambiente al ser importante para este tipo de herencia, podrá influir tanto en los padres como en el niño afectado por retraso mental (ambiente compartido). De este modo, no es extraño que los padres de un niño con retraso mental ligero presenten una media de cociente intelectual inferior a la media poblacional. Por el contrario, en el caso del retraso mental severo (que sigue un patrón de herencia unifactorial recesivo) es habitual que los padres presenten un cociente intelectual comparable al de la media poblacional.

4. Herencia extranuclear

Tal como hemos visto hasta el momento, tanto para el modelo de herencia unifactorial como para el modelo de herencia multifactorial, el rasgo se trasmite por genes nucleares ubicados en los cromosomas de los dos progenitores. Desde los años 80 han ido surgiendo numerosas evidencias experimentales que sugerían una influencia extranuclear sobre algunos aspectos fenotípicos. Hoy en día, es innegable la importancia que tienen algunos aspectos que se trasmiten a los descendientes mediante el citoplasma en lugar del núcleo celular, frecuentemente a partir de uno de los progenitores. Este tipo de herencia recibe el nombre de herencia extranuclear. Existen diferentes tipos de herencia extranuclear. Un tipo de herencia extranuclear es el denominado *patrón de efecto materno*. En este tipo de herencia, los productos de genes nucleares se localizan en el óvulo para trasmitirse a los descendientes a través del ooplasma. Un segundo tipo es el resultado de la presencia de un parásito en el citoplasma celular de un huésped. Se trata de la denominada *herencia infecciosa*, donde el fenotipo de un organismo está influido por la presen-

cia del parásito en el citoplasma de sus células. El tercer tipo, es la *herencia de orgánulos*. De este modo, se ha podido comprobar que el material genético que se encuentra en los cloroplastos o en las mitocondrias puede afectar a diferentes rasgos fenotípicos de los descendientes. Tanto los cloroplastos como las mitocondrias tienen su propio material genético y cuentan con los mecanismos necesarios para expresar la información genética. Debido a que las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden dar lugar a enfermedades en el ser humano, nos centraremos en este tipo de herencia.

4.1. ADN mitocondrial

El ADN mitocondrial fue descubierto por Chevremont en 1972. El ADN mitocondrial de las levaduras y de las células animales es bastante parecido en relación a su cometido y a cómo se encuentra organizado. No obstante, resulta ser diferente al de las plantas.

Las mitocondrias se heredan mediante el citoplasma materno. Durante el proceso de fecundación, un espermatozoide aporta únicamente los genes nucleares debido a que sólo penetra la parte anterior (que presenta el núcleo) dentro del óvulo, dejando los orgánulos citoplasmáticos fuera del mismo. Por este motivo, el ADN mitocondrial del padre no pasa a la descendencia.

Por lo que se refiere a los procesos de replicación y traducción, se ha podido comprobar que existen claras diferencias en comparación al ADN nuclear. Por ejemplo, los ARNr y ARNt se encuentran codificados por el ADN mitocondrial, utilizándose un código genético diferente al universal para llevar a cabo el proceso de traducción. Del mismo modo, el proceso de replicación del ADN mitocondrial es también diferente al llevado a cabo en el ADN nuclear.

Llegados a este punto, cabría peguntarse ¿cómo se organiza y dispone el material genético en las mitocondrias? En el ser humano, el ADN mitocondrial, secuenciado por el grupo de Sanger en 1981, tiene un tamaño de 16.569 pb. Se caracteriza por la ausencia de secuencias intercaladas no codificantes (intrones). De forma añadida, las repeticiones de genes no son frecuentes. Además, tampoco es habitual la presencia de ADN espaciador intergénico.

En relación a los productos génicos del ADN mitocondrial, cabe destacar que éste codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 polipéptidos. Las proteínas mitocondriales están implicadas en los procesos de fosforilación oxidativa para la obtención de energía, no obstante hemos de tener presente que la respiración celular (funciones respiratorias oxidativas) está controlada tanto por genes mitocondriales como por genes ubicados en el núcleo celular. De esta forma, los polipéptidos implicados en dichos mecanismos de fosforilación oxidativa suelen estar formados

por varias cadenas proteicas codificadas por genes mitocondriales y nucleares. Las cadenas codificadas por genes nucleares se han de trasportar del citoplasma de la célula a las mitocondrias.

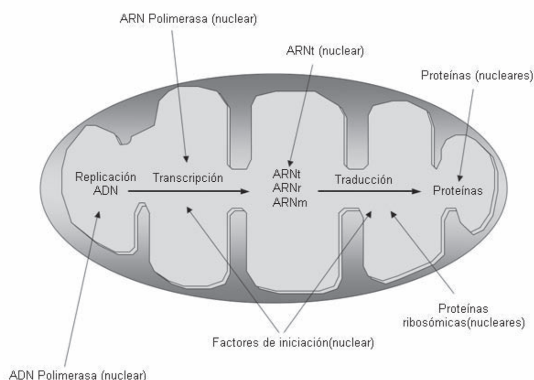


Figura 22. Diferentes mecanismos del ADN mitocondrial. En las mitocondrias se da lugar tanto la replicación del ADN mitocondrial como su transcripción a ARNm, ARNr y a ARNm y la traducción a proteínas implicadas en la respiración celular (fosforilización oxidativa). La expresión génica a nivel mitocondrial se encuentra modificada por la expresión de genes nucleares. De esta forma, algunos productos génicos codificados por el ADN del núcleo de la célula son esenciales para la actividad mitocondrial.

Por otro lado, es cierto que a nivel nuclear se codifican diferentes productos vitales para la actividad y función biológica de las mitocondrias (factores de iniciación de la traducción, polimerasas del ADN y del ARN, etc.).

4.2. Herencia mitocondrial

Tal como acabamos de señalar, los genes mitocondriales se encuentran implicados en la producción de proteínas necesarias para las funciones respiratorias oxidativas. La alteración de alguno de estos genes podrá alterar y modificar dichas funciones, aumentando la producción de radicales libres. La acumulación de los radicales libres puede afectar a diferentes componentes celulares pudiendo acelerar el envejecimiento celular, provocar enfermedades degenerativas y afectar de una manera diferencial a diversos tejidos como la musculatura lisa, la musculatura esquelética y el sistema nervioso. Además, partiendo del hecho que la obtención de energía por parte de una célula depende de una forma esencial de la función biológica mitocondrial, cualquier mutación en el ADN mitocondrial podría implicar una alteración de un impacto severo para el organismo.

Por lo que se refiere a la tasa de mutación en el ADN mitocondrial, cabe destacar que este ADN es especialmente vulnerable. Dicha vulnerabilidad puede deberse a que los radicales libres derivados de la respiración celular que se concentran a nivel mitocondrial podrían aumentar la tasa de mutación al tratarse de unos productos altamente mutagénicos. De forma añadida, otra posible explicación se relaciona con los mecanismos de reparación que cuenta el ADN mitocondrial. Dichos mecanismos podrían no ser tan efectivos como los que actúan en el ADN ubicado en el núcleo de las células.

Si el ADN mitocondrial es muy vulnerable a las mutaciones, ¿cómo es posible que el impacto fenotípico sea reducido? Las mitocondrias aportadas por el óvulo materno al zigoto son numerosas, si una de ellas contiene una mutación los productos derivados de la función mitocondrial (proteínas respiratorias) no se ven afectados.

La herencia mitocondrial también se denomina *herencia materna* debido a que se hereda sólo por parte de la madre. Este tipo de herencia materna puede estar relacionada con diferentes procesos patológicos, pero para ello tiene que producirse una mutación en uno o varios genes mitocondriales. Además, la patología debe implicar un deterioro de la función energética.

El ADN mitocondrial suele trasmitirse en heteroplasmia, dando lugar a individuos mosaicos, es decir sujetos con algunas células con homoplasmia y otras células con heteroplasmia. Del mismo modo, se ha podido comprobar la existencia de variabilidad en la trasmisión: dos sujetos afectados hijos de la misma progenitora pueden mostrar diferente gravedad en la sintomatología de la enfermedad al presentar un grado desigual de heteroplasmia.

También es posible hablar de un umbral de expresión fenotípica, ya que la transmisión de mitocondrias mutadas se da al azar, de forma que la distribución de las mismas puede variar en relación a los tipos celulares. Por ello, en relación a si hay un tejido que haya recibido más mitocondrias mutadas y en función de la susceptibiidad del tejido al uso del ATP podremos hablar de una diferenciación en la manifestación y gravedad de la enfermedad. El tejido muscular y el tejido nervioso necesitan cantidades ingentes de ATP, con lo cual es lógico pensar que serán los tejidos que presenten mayor susceptibilidad. En estos casos, por tanto, el umbral para sufrir la enfermedad es más bajo que si lo comparamos con otros tipos de tejidos que no necesitan cantidades tan elevadas de ATP.

¿Qué factores podrían explicar, que dentro de una misma familia, un sujeto pudiera estar más afectado que otro?

1. La distribución de las mitocondrias que presentan la mutación en relación a los diferentes tipos de tejidos.

2. El porcentaje de mitocondrias que presentan la mutación (en función de cuántas mitocondrias con la mutación han sido trasmitidas por la madre).

Hay varios trastornos que cursan con este patrón de herencia, en los puntos siguientes se describirán las características más generales de algunas de dichas afectaciones.

4.2.1. Neuropatía ocular hereditaria de Leber

Se trata de una alteración que cursa con una pérdida de visión que afecta de forma bilateral y que tiene una edad de aparición variable. No obstante, la mayoría de casos se dan en torno a los 25-27 años. La aparición de la ceguera no es progresi-

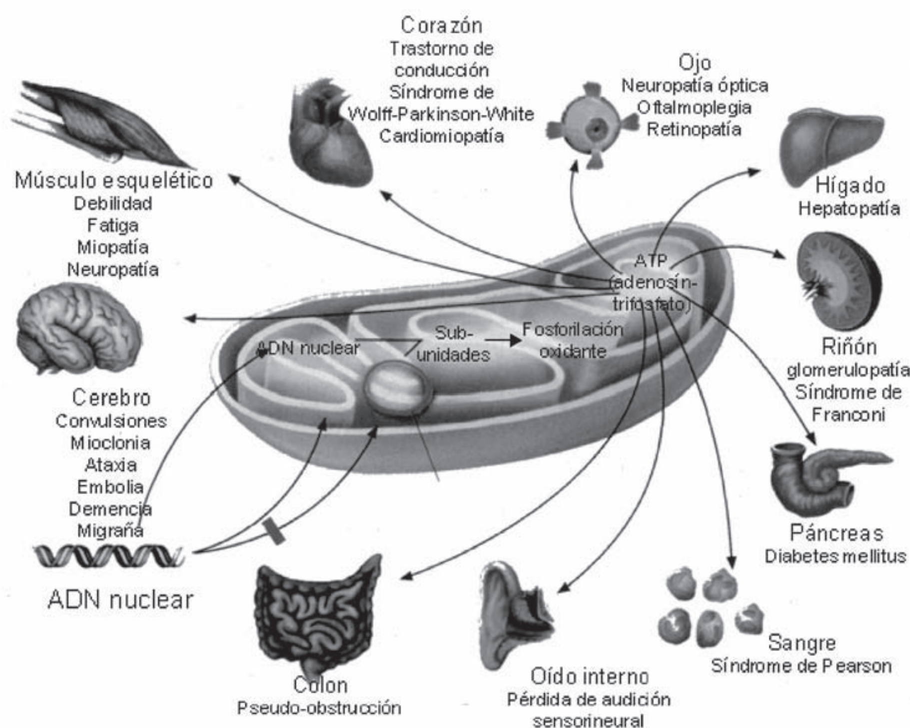


Figura 23. Las patologías mitocondriales pueden aparecer por mutaciones en el ADN mitocondrial o bien por alteraciones en genes nucleares que afecten a la fosforilación oxidativa. Se ha podido comprobar la existencia de diferentes alteraciones en el ARNt mitocondrial que conllevan a la misma afectación y mutaciones similares que implican una afectación muy diferente. En la imagen se puede observar diferentes tipos de tejidos afectados en relación a la clínica que se produce por la alteración de la función mitocondrial.

va sino que suele aparecer de forma súbita. En muchos de los casos de neuropatía ocular de Leber no se han encontrado antecedentes familiares, lo cual sugiere un porcentaje muy importante de nuevas mutaciones.

Hasta el momento, se han identificado 4 mutaciones en el ADN mitocondrial que provocan alteraciones en los mecanismos de fosforilación oxidativa de la célula y que se encuentran relacionadas con la aparición de la enfermedad. En un número elevado de los casos que presentan la alteración (aproximadamente en un 50%) se da una mutación de un gen mitocondrial que codifica una subunidad de la NADH deshidrogenada.

4.2.2. Epilepsia mioclónica progresiva causada por MERFF

En la epilepsia mioclónica progresiva causada por MERFF (enfermedad de las miofibrillas rojas deshilachadas) es posible observar un claro patrón de herencia materna. Las personas que sufren esta alteración presentan ataques epilépticos, déficit en la coordinación motora (ataxia), alteraciones auditivas e incluso puede desembocar en un tipo de demencia (y/o retraso mental progresivo).

Se trata de una patología que sigue un patrón de herencia mitocondrial ocasionada por mutaciones en la horquilla TjC del gen mitocondrial que codifica al $tRNA^{Lys}$ lo que implica alteraciones bioquímicas en los complejos I y IV de la cadena de fosforilación oxidativa. Esto implica que la génesis de ATP mitocondrial se vea mermada, produciendo una afección gradual de los tejidos muscular y nervioso (Schoffner et al. 1990).

Los pacientes que sufren esta alteración manifiestan heteroplasmia ya que de lo contrario podría ser una afectación letal. De este modo, podemos encontrar células con mitocondrias normales y con mitocondrias con la mutación. Incluso es posible que diferentes tejidos presenten niveles diversos de mitocondrias con la mutación.

4.2.3. Síndrome de Kearns-Sayre

El síndrome de Kearns-Sayre es una enfermedad de tipología neuromuscular que cursa con una parálisis progresiva de algunos músculos oculares, retinitis pigmentaria (deposito anormal del pigmento de la membrana de la retina), cardiomiopatía, debilidad muscular (miopatía), pérdida del oído (hipoacusia) y alteración en la coordinación del movimiento (ataxia cerebelosa).

Desde un punto de vista genético, esta alteración proviene a partir de deleciones en diferentes puntos del ADN mitocondrial. Por ello, la gravedad de la sintomatología estará relacionada con la proporción de ADN mitocondrial que presente las mutaciones por deleción.

4.2.4. Alteraciones poligenéticas

La herencia mitocondrial también podría estar relacionada con otros modelos de herencia. Actualmente existen evidencias experimentales que sugieren que algunos genes mitocondriales podrían formar parte de las agrupaciones de genes de riesgo que explicarían la aparición de algunas enfermedades poligenéticas, como el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer. No obstante, todavía se ha de comprobar la carga específica que podrían aportar al riesgo total que explicaría la susceptibilidad a sufrir la enfermedad.

Bibliografía

Del Abril, A., Ambrosio, E., De Glas, M. A., Caminero, A. A., García, C., de Pablo, J. M. y Sandoval, E. (2001). *Fundamentos biológicos de la conducta*. Sanz Y Torres: Madrid.

Hartwell, L. H., Hood, L., Golberg, M. L., Reynolds, A. E., Silver, L. M. y Veres, R. C. (2008). *Genetics. From genes to genomes*. McGraw-Hill: New York.

Novo Vilaverde, F. J. (2007) Herencia relacionada con el sexo. En Novo Vilaverde, F.J. *Genética Humana: Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la Genética en el campo de la Biomedicina*. Madrid, Prentice Hall. En la página web: www.unav.es/genetica/GH/ podéis acceder a los contenidos del libro.

Oliva, R.; Ballesta, F. (2003) Enfermedades autosómicas dominantes En Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Clària, J. *Genética médica*. Barcelona. Edicions Universitat de Barcelona

Oliva, R. (2003) Patrones de heréncia monogénicas. En Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Clària, J. *Genética médica*. Barcelona. Edicions Universitat de Barcelona

Oliva, R.; Ballesta, F. (2003) Enfermedades ligadas al cromosoma X. En Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Clària, J. *Genética médica*. Barcelona. Edicions Universitat de Barcelona

Passarge, E., (2004) *Genética. Texto y atlas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana

Roeleveld, N.; Zielhius, G.; Gabreëls, F. (1997). "Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature." *Dev Med Child Neurol*, 39, 125-33.

Schoffner, J. M.; Lott, M. T.; Lezza, A. M. S.; Seibel, P.; Ballinger, S. W.; Wallace, D. C. (1990). "Myoclonic Epilepsy and ragged red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation." *Cell*, 61, 931-937.

Capítulo IV

Alteraciones cromosómicas y conducta

Imma Clemente Lapena
Sunsi Martí Carbonell

1. Introducción

Las anomalías cromosómicas (cromosomopatías) son mutaciones en el material genético que, en general, implican grandes zonas del cromosoma. Pueden afectar al número o a la estructura de los cromosomas. Su efecto en el fenotipo es consecuencia del desequilibrio genético.

Aunque las cromosomopatías son bastante frecuentes la mayoría acaban en aborto espontáneo porque el útero, por un mecanismo de selección natural, elimina los embriones anómalos. Se estima que hasta un 50% del total de los óvulos fecundados mueren y se pierden, son abortados espontáneamente, usualmente antes de que la mujer se percate de que está embarazada. Entre los embarazos reconocidos como tales, el aborto espontáneo ocurre aproximadamente en un 10% de los casos y generalmente se presenta entre las 7 y las 12 semanas de gestación. Un porcentaje importante de estos abortos espontáneos lo son porque el embrión o feto tiene una alteración cromosómica. La frecuencia de las alteraciones cromosómicas entre los embarazos que llegan a término varía entre los diferentes estudios, pero se suele estimar en 1 caso por cada 100 nacimientos. Entre los sujetos con cromosomopatías, los que sobreviven frecuentemente presentan retraso mental (de hecho, la alteración en el número de cromosomas es la causa genética más frecuente de retraso mental, mucho más que la debida a un solo gen) y alteraciones cognitivas y o/conductuales específicas.

La mayoría de las anomalías cromosómicas que causan retraso mental son las que incluyen un autosoma extra entero. La pérdida de un cromosoma entero en general no es causa de retraso mental porque, como veremos, son anomalías tan graves que provocan abortos espontáneos. Aun así, la pérdida (déficit) de parte de un cromosoma también puede causar este retraso.

En este capítulo estudiaremos el tipo de anomalías cromosómicas que existen y su frecuencia, veremos como se originan (es decir los mecanismos que las producen), y cuáles son los principales factores de riesgo relacionados con su aparición. Por últi-

mo describiremos las principales alteraciones en el número de cromosomas (Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter y Síndrome de Turner) relacionando el desequilibrio cromosómico con las alteraciones fenotípicas que cada síndrome conlleva. Finalmente abordaremos brevemente el Síndrome de Angelman y el de Prader-Willi como unas de las principales alteraciones estructurales.

2. ¿Qué es una cromosomopatía? Definición, tipos y frecuencias

Las anomalías en el número de cromosomas son consideradas hechos esporádicos con una recurrencia baja y constante entre las diferentes poblaciones. Las anomalías estructurales en los cromosomas pueden ser causadas por agentes ambientales y, posteriormente, pueden ser transmitidas en sucesivas generaciones, lo cual quiere decir que se pueden acumular en determinadas poblaciones.

Aunque los datos sobre las frecuencias de las anomalías cromosómicas varían entre los diferentes estudios, sabemos que en torno a un 10% de todos los espermatozoides y a un 25% de los ovocitos maduros tienen anomalías cromosómicas.

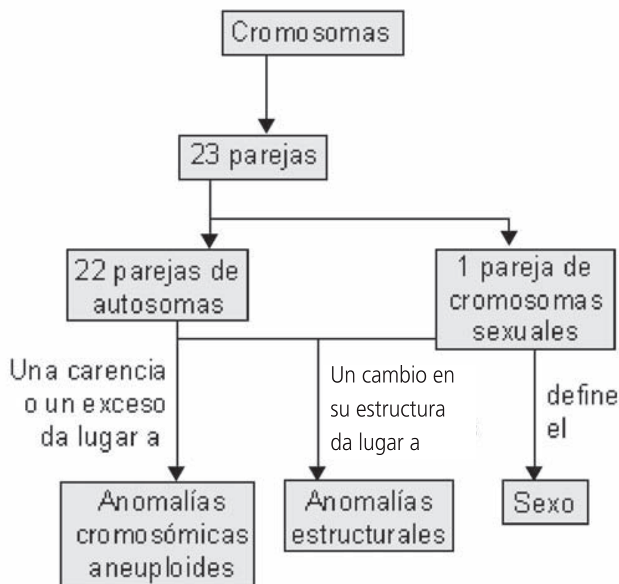


Figura 1. *Mapa conceptual.* Qué es una cromosomopatía: definición y tipos.

Entre los recién nacidos con malformaciones, el 5.4% tienen cromosomopatías. Además, muchos de los casos de infertilidad son debidos a una anomalía cromosómica en uno de los dos miembros de la pareja. En la tabla 1 se indica la frecuencia de las anomalías cromosómicas entre los abortos espontáneos y entre los recién nacidos.

Tabla 1. Frecuencia de las anomalías cromosómicas por cada 100 recién nacidos.

Anomalia cromosómica	Avortos espontáneos	Afectados nacimiento
Aneuploidias	33.8	0.7
Poliploidias	8.8	0
Anomalías estructurales	2.0	0.3
Total anomalias	**44.6**	**1**

Tabla 2. Frecuencia de las principales aneuploidías.

Anomalia cromosómica	Afectados nacidos
Trisomia 21	1/700
Trisomia 18	1/10000
Trisomia 13	1/10000
Trisomia X	1/1000 niñas
S. Klinefelter	1/1000 niños
S. DuploY	1/1000 niños
SíndromeTurner	1/2500 niñas

2.1. Anomalías numéricas

Son las alteraciones cromosómicas que afectan al número, bien sea por exceso o defecto de cromosomas de un solo par (aneuploidias), bien sea por exceso de una o más dotaciones completas de cromosomas (poliploidias). Las aneuploidias son las más frecuentes y es en ellas dónde centraremos nuestra atención.

2.1.1. Aneuploidias

La mayoría de personas nacemos con 23 pares de cromosomas en cada una de nuestras células excepto en las células sexuales –los óvulos y los espermatozoides–,

que tienen la mitad, 23 cromosomas. Sin embargo, algunos individuos tienen más –y en algún caso menos– de 46 cromosomas en sus células. Presentan una **aneuploidia.** La aneuploidia es la condición en la cual el organismo tiene un número de cromosomas que no es múltiple exacto del número haploide, que en el caso de los humanos es de 23. Por ejemplo, un niño o una niña con el síndrome de Down, al tener 47 cromosomas (porque tienen tres cromosomas 21 en vez de dos) y 47 no es múltiplo exacto de 23, será un caso de aneuploidia. En el año 1959 se describió el primer caso de alteración cromosómica y justamente fue un caso de síndrome de Down.

Cuando un individuo hereda tres cromosomas en lugar de los dos que forman un par concreto presenta una *trisomía,* si son cuatro, *tetrasomia* y así sucesivamente. En el caso de que carezca de un cromosoma y, por lo tanto, el individuo tenga solo un cromosoma de un determinado par, entonces hablaremos de *monosomía*. Incluso se puede dar el caso de carencia de cromosomas de un par concreto, entonces será un caso de *nulisomía.* Como veremos más adelante es mucho más grave un déficit que un exceso de cromosomas, y son mucho más graves las cromosomopatías autosómicas que las gonosómicas.

La frecuencia de gametos aneuploides (óvulos o espermatozoides con exceso o defecto de algún cromosoma) es del 3-4% en los espermatozoides, y del 18-19% en el caso de los ovocitos. Los cromosomas afectados difieren entre el tipo de gametos: los cromosomas 1, el 21 y los cromosomas sexuales son los más frecuentes en aneuploidías de los espermatozoides y el cromosoma 21 en las de los ovocitos. Entre todos los abortos espontáneos se estima que el 35% son causados por aneuploidías. Entre los recién nacidos la incidencia es de 0.5 a 1 %.

2.1.2. Poliploidias

Es la condición por la que un organismo presenta una o más dotaciones de cromosomas en exceso. Afecta, por lo tanto, a todos los pares de cromosomas, no a un cromosoma en concreto. La más frecuente, la triploidia (3n= 69 cromosomas), provoca aborto espontáneo, por el gran desequilibrio genético que representa (existen muy pocos casos de triploides que han nacido vivos).

La causa más conocida de las triploidas es el fallo del ovocito fecundado impedir la penetración de otr espermatozoide, lo cual genera un zigoto con tres dotaciones cromosómicas (3n).

2.2. Las anomalías cromosómicas estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales son mutaciones que afectan a la estructura del cromosoma. Se originan cuando se reparan erróneamente roturas cromosómicas.

La gravedad de los efectos dependerá del tamaño del fragmento afectado y de los genes implicados en él. Como ahora veremos no todas las anomalías estructurales producen efecto en el fenotipo.

Las principales alteraciones estructurales son:

2.2.1. Deleción (o monosomia parcial)

Es la falta o carencia de un segmento de un cromosoma –puede verse una deleción en la figura 2A. Es el tipo de anomalía estructural que tiene más efectos en el fenotipo.

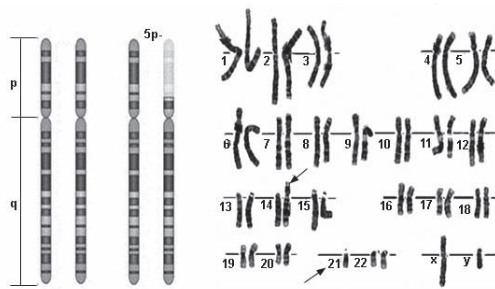


Figura 2. Esquema de la deleción del brazo corto del cromosoma 5 (5p⁻) responsable del síndrome del Maullido del gato. **B:** Cariotipo de un niño con la translocación del cromosoma 21 sobre el 14 (45 XY, t 14q 21q).

2.2.2. Duplicación (o trisomia parcial)

Existencia de una copia adicional de parte de un cromosoma. En general es menos grave que la deleción.

2.2.3. Translocación

Transferencia de segmentos de cromosomas tras las correspondientes rupturas (véase figura 2B). Las que implican transferencia recíproca de material genético entre dos cromosomas no homólogos, son denominadas translocaciones recíprocas Los individuos con una translocación equilibrada, es decir que aún teniendo la anomalía estructural, no les falta ni les sobra material genético, no está afectado fenotípicamente. Ahora bien, un portador de una translocación equilibrada puede tener descendentes con exceso o defecto de material genético (figura 3). Una de las más frecuentes es la que se da entre los dos cromosomas del par 21, lo que generará zigotos monosómicos, que no llegarán a desarrollarse, y zigotos con el síndrome de Down por

translocación. Los efectos fenotípicos de las translocaciones no equilibradas dependerán, obviamente, de la cantidad de material cromosómico en exceso o defecto, pero sobre todo de la función de los genes implicados.

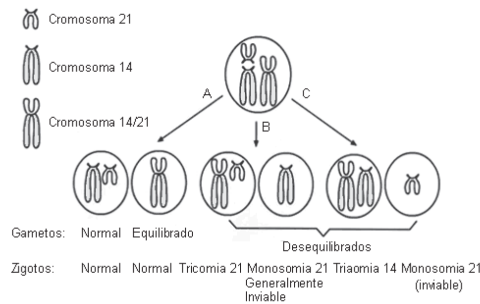


Figura 3. Gametos y cigotos resultantes de una individuo portador de una translocación equilibrada. Explica uno de los posibles orígenes del Síndrome de Down.

2.2.4. Microdeleción

Como su nombre indica, es un caso de deleción en el que el déficit de material genético es muy pequeño, es decir, son uno o pocos los genes los que faltan. El Síndrome de Prader-Willi, el de Angelman y el de Williams presentan características conductuales que son causadas, en la mayoría de casos, por microdeleciones en un cromosoma. Pueden ser estudiadas como anomalías cromosómicas o como enfermedades monogénicas (si la deleción afecta a un solo gen).

2.3. Disomias uniparentales

Cuando una persona recibe los dos cromosomas de un par (o dos copias de una parte de un cromosoma o de un gen concreto) de un progenitor y ninguno del otro presenta una disomía uniparental. Puede suceder durante la formación del óvulo o del espermatozoide o bien durante las primeras etapas de desarrollo del embrión. Cuando a partir de un zigoto anormal (generalmente trisómico) se pierde uno de los cromosomas triplicados en una de las primeras divisiones mitóticas del embrión, da lugar a un individuo mosaico con una línea celular diploide (46 cromosomas) y otra trisómica (47 cromosomas). Según cual sea el cromosoma que se pierde, las células resultantes de las sucesivas mitosis pueden tener un cromosoma de cada progenitor o los dos cromosomas del mismo progenitor. En este último caso es cuando hablamos de disomía.

El primer caso de disomía en humanos se describió el año 1988 en un niño afectado por fibrosis quística y talla baja. Posteriormente se han descrito otras enfermedades causadas por disomía uniparental de uno o varios genes o incluso de cromosomas enteros.

El fenómeno de la disomía esta relacionado con el de impronta genómica (descrito en el capítulo Expresión génica) dando lugar a síndromes fenotípicamente muy diferentes según el origen paterno o materno del cromosoma que presenta la disomía. El Síndrome de Prader-Willi y el de Angelman son un ejemplo claro de esta relación. En estos síndromes se observó por primera vez que una disomía en una región cromosómica con impronta tenía consecuencias muy diferentes para el afectado de esta alteración cromosómica. Los dos síndromes son causados por una microdeleción en la misma región del cromosoma 15: cuando esta deleción proviene del espermatozoide, aparece el Síndrome de Prader-Willi, y cuando proviene del óvulo se produce el Síndrome d'Angelman (se describen en el apartado 6 de este capítulo). Por otra parte, a veces (concretamente, cuando falla la meiosis II) puede comportar la manifestación de una enfermedad recesiva por el hecho de tener dos copias de uno de los cromosomas del progenitor que sólo es portador.

3. Principales efectos de las cromosomopatías

El efecto en el fenotipo que producen las alteraciones cromosómicas es consecuencia del desequilibrio en la dosis génica. El producto génico de las regiones cromosómicas implicadas se encontraría en exceso o en defecto y alteraría el correcto equilibrio funcional de las células (se puede encontrar un ejemplo en el apartado 5.1.).

Los desequilibrios cromosómicos pueden afectar tanto a las características físicas (malformaciones congénitas múltiples) y el desarrollo de los afectados como a su conducta (incluso pueden producir un importante retraso mental). Además muchos desequilibrios cromosómicos van asociados a un riesgo más alto de alteraciones psiquiátricas. De todas maneras, como veremos más adelante, existe mucha variabilidad fenotípica entre los individuos con un mismo síndrome cromosómico.

En términos generales el efecto o las consecuencias que producen las alteraciones cromosómicas dependen fundamentalmente de: si falta material cromosómico o sobra, si la alteración se da en los autosomas o en los gonosomas, el tamaño del cromosoma afectado y, finalmente, si se trata de un individuo con todas sus células afectadas por la trisomía o si, por el contrario, se trata de un individuo mosaico. Veamos cada uno de estos aspectos:

1. Son mucho más graves las monosomías (aunque sean parciales) que las trisomías, ya que el déficit de productos biológicos en el organismo es mucho más grave que su exceso, de ahí que sobrevivan las trisomías (aunque solo las que afectan a autosomas pequeños o a cromosomas sexuales) y no las monosomías (excepto la monosomía X), como veremos enseguida.
2. ¿Por qué las alteraciones en los autosomas son más graves que en los gonosomas? Un autosoma normal tiene una gran cantidad de genes (muchas veces del orden de miles) que controlan varias características biológicas. Su ausencia o su exceso interfieren, de forma muy grave, en la regulación génica normal, necesaria para un correcto desarrollo. Por otro lado, ya que, tal y como hemos dicho, la carencia de producto biológico (proteínas) es más grave que su exceso, las monosomías autosómicas son inviables y producen abortos espontáneos. Sólo son viables las monosomías autosómicas parciales (deleciones) y la monosomía X –ésta es viable, en algunos casos, porque la supervivencia está garantizada con la presencia de un cromosoma X, y por ello no es viable la monosomía Y.

Los desequilibrios en el número de autosomas afectan gravemente el desarrollo intelectual –provocando retrasos mentales muy profundos– y la conducta. Esto es así porque el cerebro es el órgano más vulnerable a los efectos deletéreos de las aneuploidías autosómicas en general. Por lo tanto, no es extraño que en todas las aneuploidías autosómicas viables se presente deficiencia mental, más o menos grave. Como veremos más adelante (apartado 5) los afectados tienen un menor número de neuronas, menos arborización dendrítica y cerebros más pequeños. En cambio, los desequilibrios en el número de cromosomas sexuales afectan, fundamentalmente, la esfera sexual, aun cuando también provocan alteraciones cognitivas específicas y psiquiátricas.

En cuanto al exceso de cromosomas X no es grave porque se inactivan todos los cromosomas X excepto uno (formando corpúsculos de Barr), tanto en hombres como en mujeres. Aún así la gonosomopatía presenta algunos efectos porque dicha inactivación se produce a partir del día 12 de gestación, por lo tanto, en los primeros días de gestación el desequilibrio genético ha sido mucho mayor. Además, algunos de los genes del cromosoma o cromosomas X inactivados escapan a la inactivación y, en consecuencia, se mantendrán activos toda la vida, provocando alteración en la dosis génica de estos genes

Finalmente, el cromosoma Y extra si afecta poco es porque este cromosoma, al tener pocos genes, su exceso no repercute de forma importante en el fenotipo del afectado porque el desequilibro génico será pequeño.

Con respecto al retraso mental, hay muchos más casos debidos a aneuploidías en autosomas que debidos a aneuploidías en cromosomas sexuales: 6.5% y 0.4%, respectivamente.

3. En cuanto al tamaño del cromosoma afectado cuanto mayor es el cromosoma alterado más grave es su desequilibrio porque contiene más genes. Dado que la numeración de los cromosomas está en función de su tamaño (cuanto más bajo es el número más grande es éste) no se encuentran trisomías de cromosomas grandes entre los afectados trisómicos que sobreviven. Esto es así porque dada la magnitud del desequilibrio genético, se produce un aborto espontáneo. En cambio sí se encuentran, entre los recién nacidos, trisomías de los cromosomas pequeños (13, 18 y 21). Obviamente entre estas es mucho más grave la trisomía 13 –el síndrome de Patau–, que la trisomía 21 –el síndrome de Down, ya que el tamaño del cromosoma 13, y por tanto el número de genes, es mayor que el del cromosoma 21.
4. Finalmente, cuando un organismo tiene dos o más líneas celulares con complementos cromosómicos diferentes se denomina **mosaico.** La existencia de mosaicos es uno de los factores que explican el diferente grado de afectación que podemos observar entre diferentes individuos afectados por la misma alteración cromosómica. Por ejemplo, un niño o niña con el síndrome de Down puede tener una línea celular afectada y otra normal, si es un mosaico. Este chico o chica no mostrará tanta afectación como el que tiene todas sus células trisómicas. El primero puede tener un cierto retraso mental, así como otras alteraciones, pero mucho menos que el que mostrará el segundo. Esto explica porque puede haber afectados del Síndrome de Down que sean capaces de seguir determinados estudios a diferencia de los afectados que no son mosaicos (que por lo tanto, tienen todas sus células afectadas por la trisomía 21). Ello nos obliga a ser muy cautos y claros para no generar falsas expectativas a los afectados o a sus familiares.

4. Origen de las principales cromosomopatías

4.1. ¿Cómo se originan las aneuploidias? Mecanismos de formación

Cuando hablamos de como se forma una aneuploidia nos referimos a los mecanismos a través de los cuales se obtienen las células aneuploides. Su origen es meiótico o mitótico. Tanto la meiosis como la mitosis son dos procesos regulados de forma compleja, con lo cual ofrecen multitud de blancos para la formación de aneuploidias. Normalmente éstas aparecen por error en la meiosis materna o paterna –es decir, en el proceso de formación de las células sexuales, los óvulos y los espermatozoides– (véase fig. 4). Los mecanismos implicados difieren entre cromosomas, pero el

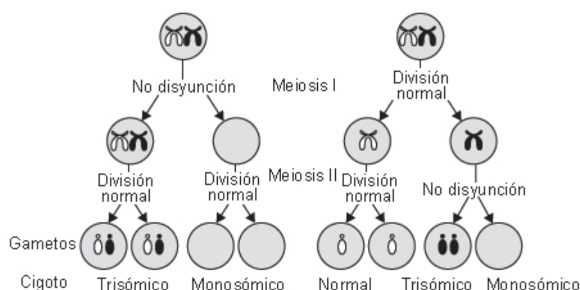


Figura 4. Origen meiótico de las aneuploidias.

más frecuente es la no disyunción cromosómica, ya sea en la meiosis (en la meiosis I o II del padre o de la madre) o en la mitosis del embrión o feto en formación. La pérdida cromosómica, generalmente por retraso anafásico (que afecta básicamente el cromosoma Y) es el mecanismo que provoca la mayoría de casos de monosomia X o síndrome de Turner.

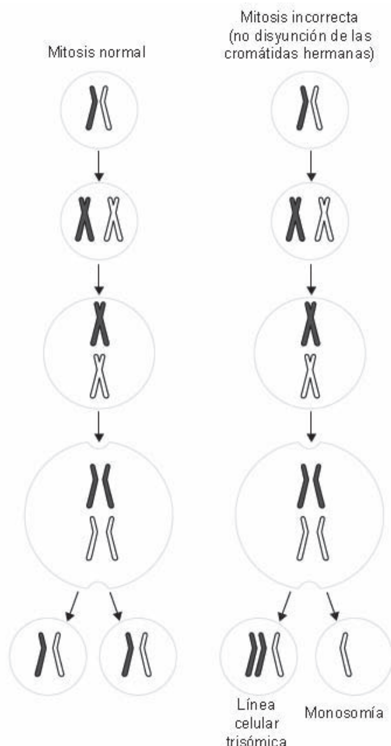


Figura 5. Origen mitótico de los mosaicos aneuploides.

La no disyunción de cromátidas hermanas en la mitosis del embrión o feto dará lugar a los denominados **mosaicos**. Cuando se da este fallo en la mitosis (véase fig. 5) aparece entonces una nueva línea celular con un complemento cromosómico distinto. Cuanto antes ocurra la mitosis anómala, a partir de la cual se forman células con un número anómalo de cromosomas, mayor número de células aneuploides tendrá la persona mosaico y, por tanto, mayor afectación fenotípica. De todas maneras el mecanismo más frecuente de formación de mosaicos no es el de no disyunción en alguna de las primeras divisiones mitóticas del embrión, sino la disomía parental a la que nos hemos referido anteriormente

4.2. ¿Por qué se originan las aneuploidias? Factores de riesgo

Hablar del por qué se forman las aneuploidias es hablar de los factores de riesgo (factores causales) que provocan dichas anomalías cromosómicas. Estos factores, responsables de la aparición de los mecanismos antes mencionados, són por un lado biológicos –la edad de los padres, factores genéticos de riesgo y determinadas enfermedades–, y por otro ambientales.

4.2.1. Factores de riesgo biológicos

Edad de los padres

Generalmente a medida que la edad de la madre –y en algunos casos del padre– es más avanzada, la meiosis se lleva a término con más dificultad y, como consecuencia se forman ovocitos aneuploidías.

El riesgo de tener descendentes aneuploides aumenta, sobre todo a partir de los 35-38 años (obsérvese la figura 6 y la Tabla 3).

En la ovogénesis, con la edad, puede producirse con más frecuencia un mal funcionamiento del huso acromático, o defectos en el centrómero, hechos que dificultan la disyunción de los pares de cromosomas homólogos en la meiosis I o de las cromátidas hermanas en la meiosis II. Esto es así por los cambios hormonales que van apareciendo a medida que la mujer se hace mayor. Con la edad, el balance de las hormonas sexuales se altera: el coeficiente andrógenos/estrógenos va aumentando, sobre todo por la disminución de la cantidad de estrógenos.

Por otra parte, con la edad, la selección que hace el útero en contra de los embriones o fetos con aneuploidías, se dificulta. Ambos factores (dificultades en meiosis y selección uterina) determinan un incremento en la frecuencia de descendientes con alteración cromosómica. Es necesario destacar que la edad cronológica es importan-

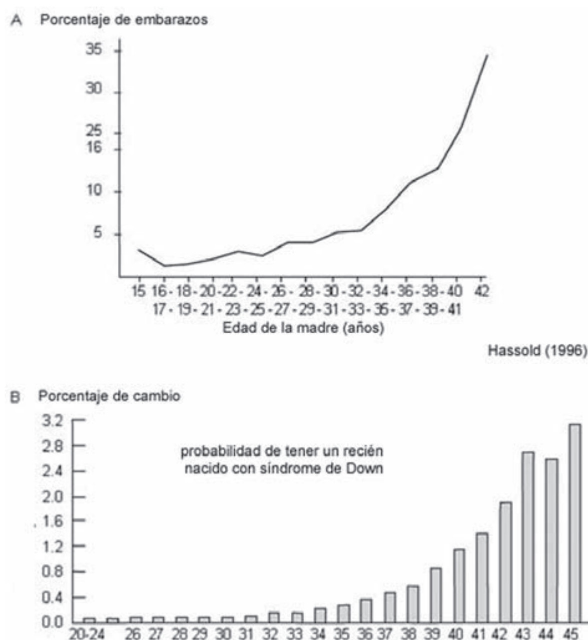


Figura 6. Incremento de aneuplodias con la edad de la madre.

te en la medida que se corresponda con la edad fisiológica. En ocasiones existen mujeres que siendo cronológicamente jóvenes presentan una edad fisiológica propia de edades más avanzadas. Dicho de otra manera, tienen un nivel de hormonas sexuales propio de las mujeres cronológicamente mayores. Por ello tienen un alto riesgo de tener descendientes aneuploides. La asociación entre edad de la madre y aneuploidía se da en la mayoría de las trisomías.

Con respecto a la **edad del padre**, hasta ahora se conocía muy poco su influencia en la aparición de las aneuploidias. Uno de los estudios más completos ha sido llevado a cabo por un equipo de la *Universitat Autònoma* de Barcelona. Sobre un total de 200.000 espermatozoides de 18 donantes de entre 24 y 74 años de edad, se demostró que cuanto más avanzada era la edad mayor era la probabilidad de que sus descendientes presentaran anomalías en el número de cromosomas (sobre todo de los cromosomas sexuales) debido a un aumento de aeunplodias en su esperma. Otros estudios confirman que con la edad aumenta la frecuencia de espermatozoides tipo XY que, al fecundar el óvulo, provocarían el sindrome de Klinefelter (47, XXY) en el hijo.

La edad del padre tiene pues una incidencia, aunque menor que la edad de la madre, en el origen de las aneuplodias autosómicas. Aun así, en las gonosómicas tiene más incidencia la edad del padre que la de la madre.

Tabla 3: Riesgo de tener descendientes con Síndrome de Down según la edad de la madre.

Edad de la madre en el parto	Riesgo de tener un recién nacido con síndrome de Down	Edad de la madre en el parto	Riesgo de tener un recién nacido con síndrome de Down
20-24 años	1 en 1411	35 años	1 en 338
25 años	1 en 1383	36 años	1 en 259
26 años	1 en 1187	37 años	1 en 201
27 años	1 en 1235	38 años	1 en 162
28 años	1 en 1147	39 años	1 en 113
29 años	1 en 1002	40 años	1 en 84
30 años	1 en 959	41 años	1 en 69
31 años	1 en 837	42 años	1 en 52
32 años	1 en 695	43 años	1 en 37
33 años	1 en 589	44 años	1 en 38
34 años	1 en 430	45 años	1 en 32

Fuente: Morris JK, Mutton DE, and Alberman E (2002). ˝Revised estimates of maternal age specific live birth prevalence of Down syndrome˝. *Journal of Medical Screening.* 9,2-6.

El mecanismo más frecuente de formación de aneuploidias en el caso de edad avanzada, es la no disyunción de las cromátidas hermanas en la meiosis II del padre, y la no disyunción entre un par de autosomas en la meiosis I de la madre. Esta asociación no sólo se observa en las aneuploidias sexuales sino también en las anomalías estructurales y diploidías que presentan los espermatozoides de hombres sanos.

Con respecto a los factores genéticos de riesgo hace falta destacar que **las aneuploidías o anomalias estructurales se heredan.** Por lo tanto, tanto el exceso o el defecto de cromosomas como las anomalias estructurales se transmiten a la descendencia a partir de un progenitor afectado por la alteración cromosómica (véase figura 7).

Puede ocurrir también que un progenitor fenotípicamente normal tenga un mosaico gonadal (es decir, algunas de sus células sexuales son aneuploides y el resto nor-

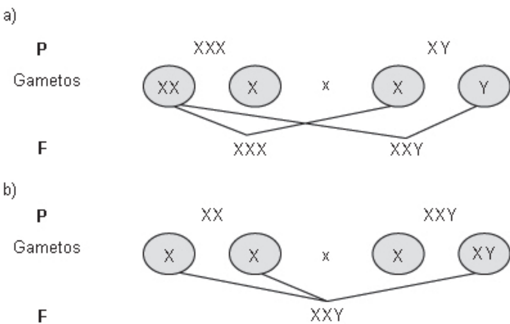


Figura 7. Herencia de una aneuploidia parental: P, generación paterna; F, generación filial.

males) y, por lo tanto, también puede transmitir a su descendencia la aneuploidia. Además, haber tenido un antecedente previo de gestación con aneuploidia aumenta el riesgo de recurrencia de embarazos aneuploides. Es posible también que algún gen, entre los que controlan la meiosis, la recombinación o la segregación de los cromosomas, predispusiera a la aneuploidia. Esto haría que el mecanismo de no disyunción se diera más frecuentemente en unas familias que en otras.

El tercer grupo de factores biológicos de riesgo lo forman **determinadas enfermedades**, como la anemia, pero sobre todo algunas enfermedades crónicas: diabetes mellitus insulino-dependiente, hepertensión arterial y distiroidismo. Se ha observado una asociación de estas enfermedades con daño cromosómico.

4.2.2. Factores de riesgo ambientales

Actualmente sabemos que algunos factores ambientales provocan aneuploidías o anomalías estructurales en los gametos. Entre ellos destacamos las radiaciones ionizantes, algunos fármacos. Por ejemplo, la quimioterapia y la administración crónica de diazepam en los hombres, algunos tóxicos (pesticidas organofosforados) y drogas (exceso de alcohol, nicotina o cafeína).

Estudios recientes han evidenciado una asociación entre el exceso de consumo de alcohol, de nicotina o de cafeína con el aumento del riesgo de abortos. También el hecho de vivir cerca (menos de 3 Km.) de un vertedero industrial se relaciona con más riesgo (un 40% más) de sufrir anomalías cromosómicas y no cromosómicas.

Estos factores de riesgo tanto biológicos como ambientales serian la causa que el proceso meiótico o mitótico no fuera el correcto, y por lo tanto serian los responsables principales de la aparición de aneuploidías. Conocer los factores de riesgo y los mecanismos de formación de las aneuploidías es importante para poder hacer la prevención mediante consejo genético.

5. Ejemplos de aneuploidías frecuentes

5.1. Síndrome de Down

La anomalía cromosómica más frecuente, y la más conocida es el Síndrome de Down (SD). Afecta a uno de cada setecientos niños recién nacidos, pero como ya hemos estudiado en este capítulo, esta cifra varía mucho en función de la edad del

padre y especialmente de la edad de la madre en el momento de la fecundación. Entre las anomalías, esta es la causa más frecuente de retraso mental. Actualmente, esta alteración explica el 10% de los casos de retraso mental, por tanto implica un coste enorme para la sociedad actual.

5.1.1. Características citológicas y moleculares

El SD es una trisomía que afecta al cromosoma 21. Son individuos que tienen 47 cromosomas en su cariotipo (47, 21+) (véase figura 8). Fue descrito por primera vez en 1886 por el médico inglés John langdon Haydon Down. En 1959, el francés Jerome Lejeune y sus colaboradores descubrieron que las personas que tienen el SD presentan un cromosoma 21 extra o supernumerario, por lo que este síndrome se conoce también como trisomía 21.

El 95% de los casos de SD presentan trisomía. Aproximadamente en un 15% de los casos el cromosoma extra es transmitido por el espermatozoide y en el 85% restante por el óvulo (tal y como ya hemos estudiado existe una gran influencia de la edad de la madre, véase figura 6). El 5% restante se originan por translocación (de forma más frecuente en madres jóvenes), o bien son mosaicos. La translocación más frecuente es la del cromosoma 21 sobre el cromosoma 14 o sobre el 15 (véase figura 2B). En ocasiones, la persona con SD tiene dos cromosomas 21 y sólo un segmento de un tercero: es lo que se llama trisomía parcial.

El desequilibrio en la dosis cromosómica da lugar a que presenten una serie de características morfológicas, fisiológicas y psicológicas propias. Como veremos más adelante hoy en día podemos conocer el efecto de la dosis génica analizando el contenido de ARNm o de proteína en las células de cerebros (y de otros órganos) de fetos con SD, y se ha observado que clave la mayoría de características del síndrome se debe al desequilibrio en la dosis génica de sólo unos cuantos genes que constituyen la **'región crítica del SD'**

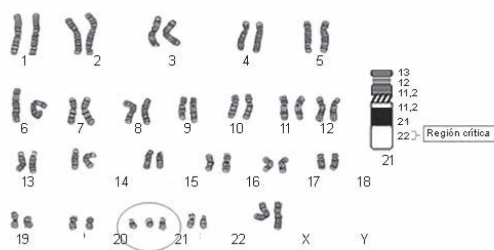


Figura 8. Cariotipo de una niña afectada por el síndrome de Down (47 XX, +21). Observad la trisomía 21. Detalle de la región crítica del cromosoma 21 para el síndrome de Down.

En esta región crítica se localizan genes implicados en diversos procesos que se relacionan con muchas de las características observadas en los individuos con este síndrome. La expresión de los genes de la región crítica en el SD no afecta por igual a todos los genes. Puede ser muy alta, (por encima de 1,5 veces la de la actividad normal), como corresponde al exceso de dosis génica, estar en concentraciones normales, o incluso disminuida (hasta incluso tener valores de 0). Por otra parte, la expresión de los genes en los tejidos y órganos es variable. Muchos de los genes se expresan en tejidos diversos. Así, por ejemplo, de los genes estudiados, un 85% se ha observado que se expresan en el cerebro y en el riñón, el 79% en el ojo, el 75% en el testículo, el 73% en el hígado, el 72% en el timo; el 69% en el estómago, el 68% en la piel, el 67% en el pulmón, el 56% en el corazón, el 51% en el ovario, el 21% en el músculo. Algunos genes cambian su expresión a lo largo del desarrollo.

La desregulación o desequilibrio génico afecta a proteínas que intervienen en importantes procesos de la neurogénesis y la sinaptogénesis (Flórez, 2005), como son:

– factores de transcripción,
– proteínas que intervienen en el intercambio de señales entre neuronas,
– proteínas que conforman el esqueleto de la neurona,
– proteínas que regulan los procesos de oxidación neuronal,
– proteínas que guían el cono sináptico de un axón.

Estas alteraciones a nivel molecular explicarán, por lo menos en parte, las alteraciones fenotípicas observadas en el SD.

Cuando la proteína que codifica un gen es un factor de transcripción su acción se multiplica y, por así decir, se expande. Esto se debe a la función que cumple por definición un factor de transcripción de promover o, por el contrario, reprimir la actividad codificante de otros genes. De este modo, un mismo factor de transcripción puede influir sobre otros muchos genes (diez, por ejemplo) situados en diversos cromosomas. De esta manera se afecta a la expresión de otros genes que no se localizan en el cromosoma 21 (Antonarakis et al 2004).

Región crítica del cromosoma 21 y el síndrome de Down

En el año 2000 se secuenció el cromosoma 21, y se ha estimado que contiene unos 225 genes. En los últimos años se ha delimitado la región cromosómica implicada y los genes más importantes en el desarrollo del síndrome. Entre ellos destacamos:

- El gen SOD-1 (superóxido dismutasa), que cataliza el paso del anión superóxido a peróxido de hidrógeno. En condiciones normales ayuda a eliminar el radical libre pero su exceso determina la acumulación de peróxido de hidrógeno, que puede provocar la peroxidación de lípidos y proteínas y causar lesiones en el ADN

- COL6A1: su expresión incrementada se relaciona con defectos cardíacos
- ETS2: su expresión incrementada puede ocasionar alteraciones músculo-esqueléticas
- CAF1A: la presencia incrementada de este gen puede interferir en la síntesis de ADN
- Cystathione Beta Synthase (CBS): su exceso puede causar alteraciones metabólicas y de los procesos de reparación del ADN
- DYRK1A (o MNB): en el exceso de proteínas codificadas por este gen parece encontrarse el origen del retraso mental. Parece tener una función relevante durante el desarrollo neuronal, tanto en procesos de proliferación como de diferenciación, y posiblemente con consecuencias sobre procesos cognitivos y conductuales, pero también sobre procesos neurodegenerativos. El gen Dyrk1A podría participar en las alteraciones motoras y cognitivas así como en el proceso neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer en personas con el SD mediante la afectación de la neuroplasticidad. Este gen fue descubierto por un equipo de investigadores catalanes liderado por el Dr Estivill
- CRYA1: su sobrexpresión puede originar cataratas (opacidad precoz del cristalino)
- GART: la expresión aumentada de este gen puede alterar los procesos de síntesis y reparación del ADN
- IFNAR : es un gen relacionado con la síntesis de Interferón, por lo que su exceso puede provocar alteraciones en el sistema inmunitario.
- PCP4 (Purkinje Cell Protein 4): Pertenece a una familia de proteínas implicadas en las señales de transducción mediadas por calcio. Parece estrechamente relacionado con las alteraciones observadas en el cerebelo.

Tal y como ya hemos indicado los individuos afectados por el SD presentan una serie de características físicas, fisiológicas, conductuales y cognitivas. Debido a que se trata de un manual dedicado a la formación de futuros psicólogos, consideramos importante destacar las características que afectan al cerebro, la cognición y la conducta. De todas maneras podeis observar las principales características físicas y fisiológicas en la figura 9. Recordamos y remarcamos que todas estas características están menos acentuadas o son inexistentes en los mosaicos, de forma tal que cuanto menor sea el número de células trisòmicas de un sujeto menor será su grado de afectación. También influirá en el fenotipo el tipo de células afectadas por la trisomía. Finalmente la variabilidad alélica de los más de 200 genes del cromosoma 21 puede explicar también parte las diferencias observadas entre los individuos con el SD. Además la presencia de una tercera copia de un gen amplía las combinaciones de alelos y ello aumenta la diversidad de expresión (Antonarakis et al. 2004).

5.1.2. Características físicas y fisiológicas

La característica más frecuente en el recién nacido es el letargo general y la marcada **hipotonía** (tono muscular bajo). Pueden observarse estas características en la figura 9.

Algunos síntomas se hacen menos prominentes a medida que aumenta la edad del afectado (por ejemplo, el exceso de piel en la nuca) mientras que otros síntomas, como la baja estatura y el retraso mental, se hacen más evidentes con la edad (Artigas 2001). A pesar de que la trisomía (y por tanto el desequilibrio en la dosis génica) se presenta desde la fecundación, va a tener diferente influencia según el momento de la vida del individuo. Hay alteraciones muy tempranas que se observan ya en la vida fetal, y que afectan a la morfología de algunos órganos como el corazón. Sin embargo, debemos insistir en que estas características no se dan siempre ni en todas las personas con SD, sino que pueden aparecer entre los sujetos de esta población en distintas proporciones.

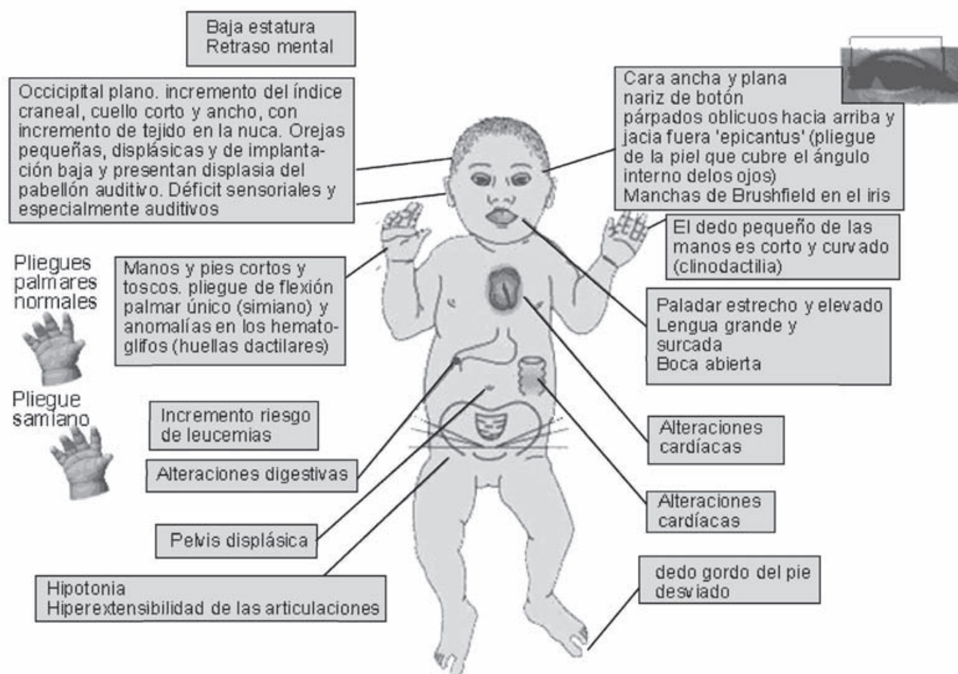


Figura 9. Niño con Síndrome de Down o trisomía 21 (47 XY + 21). Principales características morfológicas y fisiológicas que presentan todos o un porcentaje elevado de individuos afectados. También se muestran detalles del pliege palmar único y del epicantus.

Los chicos con el SD son estériles debido a que se produce un bloqueo en la meiosis y no llegan a formar espermatozoides (aunque existen dos casos documentados de descendencia en varones con trisomía 21). Las mujeres presentan una fertilidad reducida (el 40% no ovulan) pero pueden tener hijos. En cualquier caso, una mujer trisomía 21, presenta una no disyunción secundaria u obligatoria (un porcentaje de sus óvulos llevarán 24 cromosomas y entre ellos dos cromosomas 21). De esta manera, hay riesgo, aunque menor del 50% (debido a que el cromosoma en exceso tiende a localizarse en el primer o segundo corpúsculo polar que se forman en la meiosis de la mujer) de que su descendencia herede la trisomía 21. Sin embargo, dado que la tasa de aborto espontáneo de las fecundaciones con trisomía 21 es elevado (cerca del 75%) el riesgo en realidad es en realidad muy inferior al 50%.

5.1.3. Características conductuales

En general presentan un carácter tranquilo. Son niños o niñas que no suelen llorar en las primeras semanas de vida. De todas maneras, se debe tener en cuenta su marcada **hipotonía**, factor que por sí mismo dificulta el llanto y el movimiento. Su comportamiento social está relativamente bien desarrollado y, en general son personas felices y muy afectivas. Tienen menos problemas de adaptación que los individuos afectados por otras alteraciones cognitivas. Sin embargo presentan disfunciones conductuales como una baja capacitad de iniciativa, una elevada tendencia a la persistencia de sus conductas y dificultades para inhibir su conducta. Estas características determinan que se considere que son individuos muy tozudos. De hecho son individuos constantes y tenaces a los que les cuesta mucho los cambios. Por otra parte tiene poca noción del peligro y olvidan rápidamente las experiencias desagradables. En los adultos con SD se da una particular vulnerabilidad hacia los trastornos depresivos.

5.1.4. Afectación cerebral y cognitiva

Durante la época fetal no se observan alteraciones a nivel cerebral, pero estas empiezan hacerse evidentes en el periodo postnatal. Los estudios de neuroimagen estructural, indican que a partir de los 3 meses de vida se empieza a observar que el volumen cerebral es pequeño, que existe una reducción del diámetro antero-posterior y una dilatación de los ventrículos cerebrales. También a partir de los primeros meses del nacimiento se pueden observar alteraciones a nivel celular: presentan menor densidad de neuronas y de sinapsis, retraso en el desarrollo de las dendritas, en la formación de espinas dendríticas (tanto en su número como en su forma), y en la mielinización (Florez, 2005). Estos cambios coinciden con el inicio del retraso psicomotor

en estos niños e incrementan con la edad. Durante la niñez y la edad adulta los estudios de neuroimagen muestran que las regiones cerebrales más afectadas son el cerebelo, el hipocampo y algunas zonas de la corteza cerebral (Teipel et al., 2004) (cingulada, parietal inferior, prefrontal y circumvolución temporal superior). Todas estas alteraciones se relacionarían con **un retraso muy significativo en el desarrollo cognitivo**. Suelen presentar un CI que oscila entre 20 y 80, aunque la media lo tenga inferior a 50. No tienen dificultades específicas en la secuencia del procesamiento de la información, pero sí presentan lentitud para procesar y codificar la información así como captación disminuida de los estímulos (visuales y especialmente auditivos). Podéis ver un esquema hipotético de cómo el desequilibrio génico en la trisomía 21 influye en el fenotipo Down en la figura 10.

Todos estos factores determinan que exista un **retraso en los mecanismos de aprendizaje** que se va haciendo cada vez más evidente y profundo. La elevada conservación evolutiva de muchos de los genes que se localizan en la región crítica del cromosoma 21 humano ha permitido diseñar modelos animales para el SD. Existen

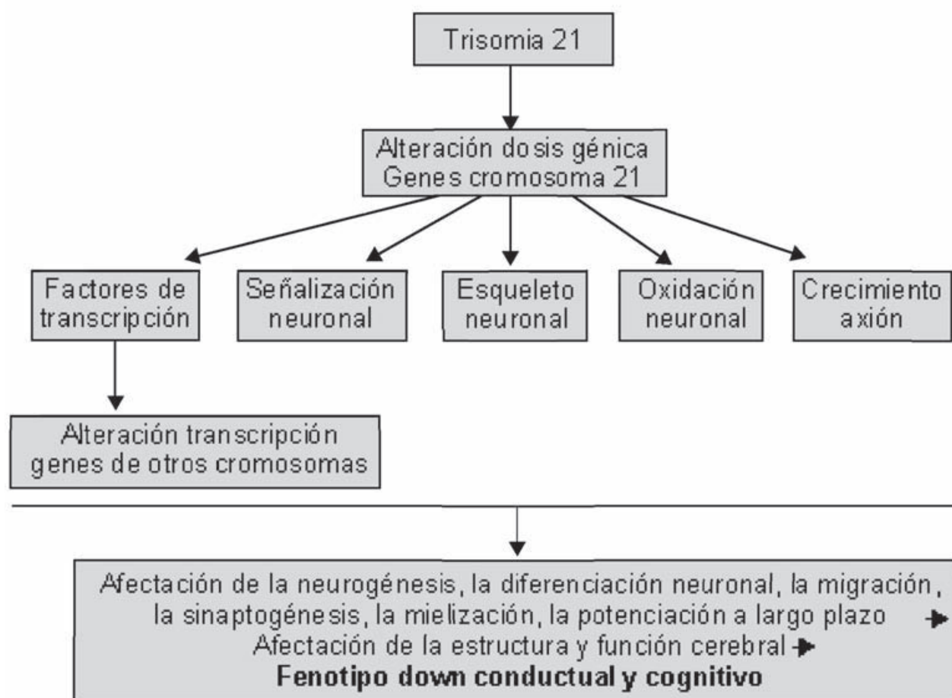


Figura 10. Esquema hipotético del efecto de la trisomía 21 en la estructura y fenotipo cerebral del Síndrome de Down.

ratones trisómicos para el cromosoma del cariotipo de ratón que contiene los genes equivalentes a la región crítica del SD. En ellos se ha descrito un aumento de los mecanismos inhibidores en el giro dentado del hipocampo y anomalías en las espinas dendríticas. Estas anomalías parecen indicar que hay una alteración en la transmisión sináptica evidenciada por la reducción de los fenómenos de potenciación a largo plazo, que son mecanismos neurofisiológicos que están en la base de los procesos de memoria a largo plazo y el aprendizaje.

Los afectados/as presentan **dificultades de conceptualización, abstracción, generalización y de transferencia de los aprendizajes.** También muestran **disminuidas la capacidad para planificar y resolver problemas**, así como el razonamiento aritmético y el cálculo. Las habilidades de lenguaje (habla y producción de lenguaje) son muy deficientes (Van and Tetnowski , 2007).

Estos **problemas de tipo ejecutivo y lingüístico** se han relacionado con una reducción de la sustancia gris y un acortamiento de los surcos de los lóbulos frontales. También presentan una reducción muy marcada del volumen del cerebelo (fundamentalmente afecta al vermis posterior). La atrofia del cerebelo puede explicar algunos de los síntomas característicos como la hipotonía muscular, y déficits relacionados con el lenguaje como la articulación o la fluidez verbal (Schaer et al., 2007).

Otras regiones donde aparecen reducciones del volumen cerebral en los pacientes con SD en comparación con personas sanas de la misma edad son el lóbulo temporal, especialmente el hipocampo y también otras estructuras como la amígdala y corteza entorrinal (Krasuski et al., 2002, White et al., 2003). Estas alteraciones se han relacionado con una **disminución en la capacidad de consolidar y recuperar la memoria** especialmente de tipo declarativa. La memoria implícita o instrumental no declarativa está, en general, menos afectada que la declarativa. También se observan déficits en la memoria auditiva a corto plazo.

Los sujetos Down muestran un **envejecimiento acelerado**: las mujeres presentan una menopausia muy precoz y el declive cognitivo asociado al envejecimiento es mucho más acentuado que en las personas sin la trisomía. Hacia los 45 años la mayoría de los Down desarrollan **enfermedad de Alzheimer** (recordemos que existe en estos sujetos una atrofia importante del hipocampo). Tal como se os indica en el capítulo V, uno de los genes relacionados con la demencia de Alzheimer (el gen precursor de la proteína beta-amiloide) se localiza en el cromosoma 21.

En el SD se aprecia que, con la edad, disminuye el número de neuronas de naturaleza colinérgica situadas en los núcleos del telencéfalo basal. Datos recientes analizados con técnicas automatizadas de procesamiento de imágenes indican que la neocorteza asociativa y en especial los lóbulos parietales de forma bilateral presentan reducciones volumétricas a medida que avanza la edad de los pacientes, reflejando

cambios parecidos a los observados en estadios incipientes de la enfermedad de Alzheimer (Tiepel et al., 2004), aspecto que concuerda con la observación que casi la universalidad de estos pacientes presentan hallazgos neuropatológicos propios de esta enfermedad. La alteración del hipocampo contrasta con un relativo aumento del volumen del giro parhipocampal (White et al., 2003), aspecto que correlaciona negativamente con el CI de los pacientes y para el cual todavía no existe una explicación satisfactoria.

Funcionalmente, el cerebro de las personas con SD se ha investigado poco. Mediante la técnica de la tomografía por emisión de positrones (TEP) se ha observado una cierta normalidad funcional del cerebro de individuos Down mientras se está en condición de reposo. Sin embargo durante la estimulación cerebral o la realización de tareas cognitivas se aprecia una reducción en el metabolismo regional de la glucosa en regiones que se encuentran afectadas en la enfermedad de Alzheimer como son el cingulado posterior (Haier et al., 2003) y regiones temporo-parietales laterales (Petrini et al., 1997). Es curioso destacar que en otras regiones cerebrales se observa un aumento en la recaptación de la glucosa (Haier et al., 2003; Kolláret al., 2006; Lengyel et al., 2006) que se interpreta como un intento del cerebro para reclutar otras regiones cerebrales que compensen el mal funcionamiento de las otras regiones cerebrales. Estos mecanismos compensatorios por parte del cerebro que desaparecerían una vez que se instaura la demencia. (Haier et al., 2003).

Hoy en día el SD es una patología incurable, por esto es fundamental hacer un diagnóstico precoz para poder realizar programas de intervención precoz y de refuerzo en aquellas capacidades cognitivas más afectadas. Se ha descrito, en niños afectados que han formado parte de programas de intervención precoz, una mejora tanto estructural (tamaño y volumen cerebral) como funcional. Modelos animales que reproducen el SD también corroboran estos datos e indican que probablemente el incremento de peso y volumen sea debido a uno aumento de la neurogénesis en áreas cerebrales específicas. El diagnóstico se puede realizar durante la gestación (diagnóstico prenatal) o después del nacimiento (postnatal).

Dada su problemática específica **pueden llegar a aprender a leer y escribir, y a hacer un trabajo manual con suficiente habilidad, así como tener cuidado de su higiene personal**. De todas maneras, recordemos la cautela necesaria para evitar las falsas expectativas que generan ciertas afirmaciones relativas a las grandes posibilidades que tienen los chicos y chicas con este síndrome. Tal y como ya hemos indicado, los que tienen mejor pronóstico son los mosaicos, sobre todo aquellos que no presentan la trisomía en las células cerebrales.

5.2. Síndrome de Klinefelter

5.2.1. Características citológicas y moleculares

Fue descrito por primera vez en 1942 por Harry Fitch Klinefelter, Edward Conrad Reinfenstein y Fuller Albright. Es la **anomalía gonosómica más frecuente**. La frecuencia es de 1/1000 varones nacidos. Son individuos con **cariotipo 47 XXY** (véase figura 11) **y, por lo tanto, fenotípicamente son varones pero con corpúsculo de Barr** en sus células, puesto que el cromosoma X en exceso se inactiva. También se han descrito individuos 48 XXXY y 49XXXXY que presentan dos y tres corpúsculos de Barr, respectivamente. Recordemos que **la inactivación de los cromosomas X adicionales disminuye en gran medida el desequilibrio génico**. El origen de este síndrome lo podéis observar en la figura 12 (Ay B). Se debe a una no disyunción de los gonosomas que puede tener lugar en la primera o segunda división meiótica materna o bien en la primera división meiótica paterna (nunca en la segunda división meiótica). La frecuencia de no-disyunción incrementa con la edad de la madre. También se han descrito un 6% de individuos mosaicos (46,XY/47,XXY, e incluso 45,X/46,XY/47,XXY).

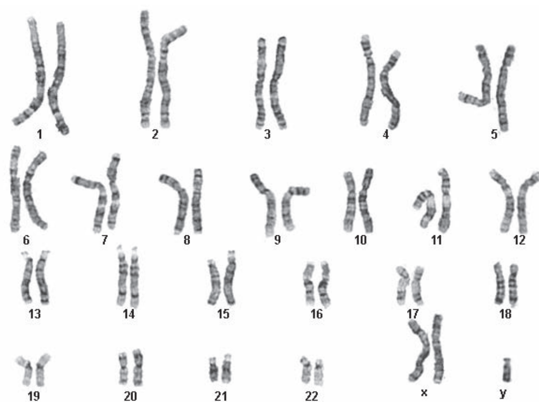


Figura 11. Cariotipo del Síndrome de Klinefelter.

5.2.2. Características físicas y fisiológicas

Los individuos 47 XXY generalmente no presentan características clínicas muy relevantes hasta llegar a la pubertad, momento en el que **los niveles bajos de hormonas** masculinas (sobre todo de testosterona) determinarán que presenten **los**

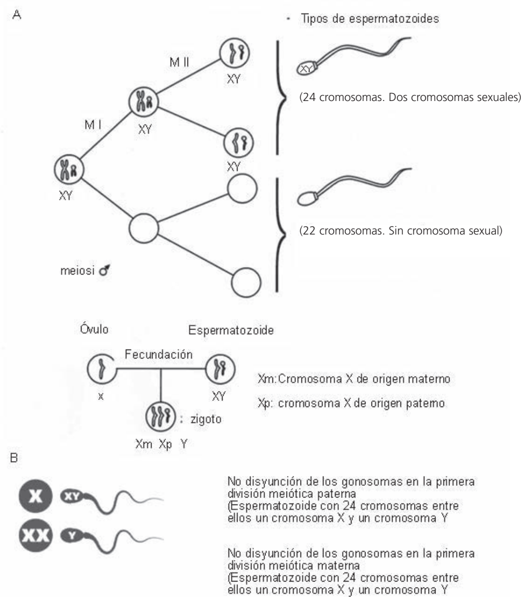


Figura 12. A) No disyunción en meiosis I del padre para los cromosomas sexuales. **B)** Posibles orígenes de los individuos con Síndrome de (MI) Klinefelter.

caracteres sexuales secundarios masculinos poco desarrollados o incluso feminizados (Artigas, 2001; Visootsak and Graham , 2006). Se pueden observar las principales características morfológicas y fisiológicas en la figura 13.

5.2.3. Características conductuales

Presenta consecuencias más leves que otros síndromes cromosómicos. Suelen presentar con **frecuencia timidez, inmadurez, inseguridad y poca capacidad para emitir juicios de valor**. Tienen un **comportamiento tranquilo** (son niños muy apreciados por sus maestros). En general **muestran una personalidad pasiva, rasgos autistas y problemas de adaptación social**.

Muestran muy poca inquietud en relación a cualquier tipo de actividad intelectual o física. Se ha descrito un **incremento de trastornos de tipo psiquiátrico** entre individuos con síndrome de Klinefelter como **esquizofrenia**, **alucinaciones auditivas** y especialmente **depresión**. Pese a que su desarrollo psicosexual está disminuido, en general, la identidad sexual de estos sujetos es masculina. Desde el punto de vista sexológico presentan disminución de la libido, y en algunas ocasiones impotencia. Suelen responder a esta problemática con indiferencia (pasividad).

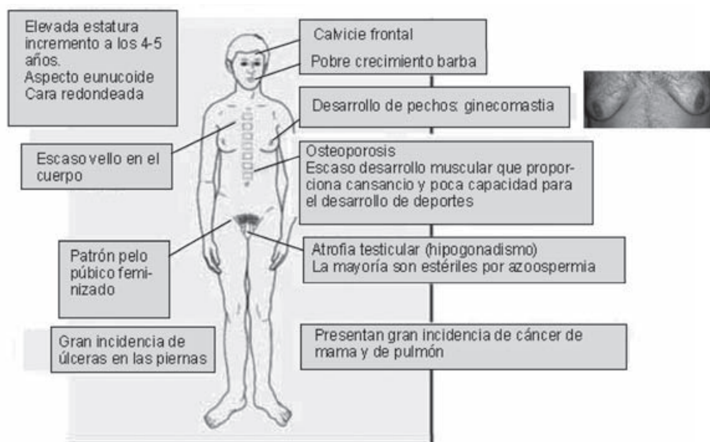


Figura 13. Principales características físicas y fisiológicas de los individuos con Síndrome de Klinefelter (47 XXY)

5.2.4. Afectación cerebral y cognitiva

Suelen presentar un **C.I. ligera pero significativamente inferior** respecto al de los sujetos 46 XY (especialmente cuando se compara con el otros miembros de la familia no afectados por el síndrome) y sólo **aproximadamente el 25% presentan retraso mental de tipo medio o moderado**. Al aumentar el número de cromosomas X adicionales, el retraso mental se hace más profundo y se manifiesta siempre. En el nacimiento muestran **perímetros craneales más pequeños que el resto de recién nacidos.**

Los sujetos con el síndrome de Klinefelter, tanto los niños como los adultos, suelen **presentan alteraciones cognitivas específicas. La mayoría muestran dificultades de aprendizaje y del lenguaje.** Igual que los individuos 47 XXX, **puntúan peor en el CI verbal que en el no verbal.** Manifiestan **dificultades de lectura, escritura, ortografía, de deletrear palabras.** También pueden presentar **dislexia, disfasia y dificultades en aritmética (**Visootsak and Graham, 2006)**.** Estas dificultades son evidentes desde los primeros años de escolarización e incrementan con la edad, especialmente durante la adolescencia. Los estudios de resonancia magnética han demostrado que presentan un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales y una reducción tanto de sustancia gris como de sustancia blanca. Las regiones más afectadas son las frontales, temporales y motoras (Giedd et al., 2007). Se observa u**na reducción de la sustancia gris del lóbulo temporal izquierdo** (especialmente en la ínsula, el giro temporal) que estaría asociada a los déficits verbales y de lenguaje (Shen et al, 2004). Otras regiones que presentan atrofia corresponden al sistema límbico (Hipocampo,

amígadala y el cingulado) y se han relacionado con los trastornos de la memoria, la afectividad y la conducta (de tipo emocional) que con frecuencia presentan estos individuos.

También son frecuentes disfunciones en las tareas ejecutivas y atencionales (similares a las descritas en individuos con déficit de atención) **que dependen del lóbulo frontal. Esta región cerebral** presenta reducciones volumétricas en los sujetos Klinefelter (Itti et al, 2004).

Los estudios de neuroimagen han descrito otras regiones que presentan su volumen reducido. La atrofia de regiones motoras como el cerebelo se relacionaría con la presencia de ataxia y de temblor intencionado (que se observa en un 20-50% de individuos con el síndrome de Klinefelter). También se observan dificultades en la coordinación de las dos manos, lentitud en la ejecución de movimientos finos y dificultad para realizar movimientos en espejo.

Se cree que tendrían **alterado el funcionamiento del hemisferio izquierdo** (existe un predominio de zurdos) tanto desde un punto de vista anatómico como funcional que daría lugar a un patrón de dominancia cerebral anómala. Algunos autores consideran que **estas alteraciones hemisféricas y del lóbulo frontal podrían explicar los problemas de aprendizaje y la presencia, a menudo, de trastornos como dislexia, disfasia y de tipo atencional.**

Se han propuesto varias teorías para explicar este patrón de dominancia cerebral anómalo. Algunos autores consideran que la causa se encontraría en el déficit de hormonas sexuales en estos individuos. Parece ser que la exposición a los andrógenos durante la gestación así como la terapia con testosterona ayudarían a preservar la sustancia gris del lóbulo temporal y, por lo tanto, a mejorar las puntuaciones en habilidades verbales y atencionales.

De todos modos hay autores que consideran que estas alteraciones no serían debidas a la carencia de andrógenos. Los principales motivos que destacan son dos: 1. las mujeres (con menor cantidad de andrógenos) suelen puntuar mejor en pruebas de lenguaje, y 2. Otras anomalías como el síndrome XYY que presentarían un exceso de andrógenos manifestarían alteraciones de lenguaje similares a los descritos en individuos Klinefelter. Otra explicación del patrón de dominancia cerebral observado en el Síndrome de Klinefelter sería **la existencia de uno o varios genes para la lateralidad cerebral que estarían localizados en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y. Los indivíduos con aneuploidías gonosómicas presentarían alterada su dosis génica** (Geschwind et al., 1998). En las mujeres con el síndrome de Turner, (que tienen un único cromosoma X) se encuentra preservado el lenguaje pero están alteradas las capacidades espaciales (relacionadas con la integridad funcional del hemisferio derecho). Así la presencia de un único cromosoma X (45 X) preservaría el funcionamiento del hemisferio izquierdo respeto al derecho. Por el contrario la exis-

tencia de tres o más dosis (47 XXY, 47 XXX, 47 XYY) de este gen favorecería el funcionamiento del hemisferio derecho en detrimento del izquierdo.

Recientemente y con técnicas de microchips d'ADN se han descrito tres genes (GTPBP6, TAF9L, y CXORF21) del cromosoma X que presentan correlación entre su expresión y alteraciones en cognición verbal en sujetos afectados por el síndrome de Klinefelter y podrían tener una relación causal con el lenguaje.

El síndrome de Klinefelter se puede corregir parcialmente mediante tratamiento hormonal (Artigas, 2001) **si se detecta el síndrome precozmente** (normalmente no se detecta hasta pase la pubertad) Como norma general, se recomienda comenzar el reemplazo hormonal a los 11-12 años, y se debe administrar en dosis crecientes que simulen la pubertad normal, para mantener niveles normales de testosterona, estradiol, FSH y LH.

La terapia hormonal presenta beneficios para algunos de estos problemas descritos, como la ginecomastia, la osteoporosis, el incremento de masa muscular, pero no puede solucionar el problema de hipogonadismo ni de esterilidad. Sólo algunos individuos mosaico han conseguido ser padres (Visootsak and Graham, 2006). Existe mucha controversia hacia si el tratamiento hormonal mejora el fenotipo conductual y las alteraciones cognitivas específicas. Es necesario destacar que **se han descrito efectos adversos de la terapia hormonal** como alteraciones en la concentración, la afectividad y en la conducta social de estos individuos (por ejemplo se han descrito conductas sexuales de tipo agresivo). También se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

5.3. Síndrome de Turner

5.3.1. Características citológicas y moleculares

Son individuos que presentan un **cariotipo con 45 cromosomas (45X–). Tienen un único cromosoma X y no presentan corpúsculo de Barr**, por lo tanto, les falta un cromosoma sexual: el cromosoma X o el cromosoma Y. Al no tener cromosoma Y, **fenotípicamente son mujeres** . El síndrome de Turner o de Ullrich-Turner fue descrito por primera vez por el Dr. Ullrich en Alemania en el año 1930 y es divulgado a partir de la publicación por el Dr. Henry Turner en el año 1938. La frecuencia del síndrome de Turner en la población es de 1/2500 nacimientos de sexo femenino aunque el 98% de los fetos con esta anomalía no llegan a nacer (son abortos espontáneos). Su origen es debido a una no disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis paterna o materna tanto en la primera como en la segunda división meiótica (véase figura 14) o bien a

la pérdida de un cromosoma sexual, generalmente el cromosoma Y, durante la ascensión polar anafásica. En el 90% de los casos, el cromosoma ausente es el de origen paterno, puesto que estas chicas tan sólo presentan un X materno. Un 50% de las afectadas presentan monosomía completa, el 15% mosaicos, y el resto monosomía parcial.

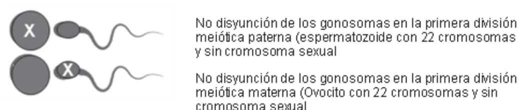


Figura 14. Posibles orígenes de los individuos con Síndrome de Turner.

5.3.2. Características físicas y fisiológicas

Las principales características físicas y fisiológicas del síndrome de Turner se pueden ver resumidas en la figura 15.

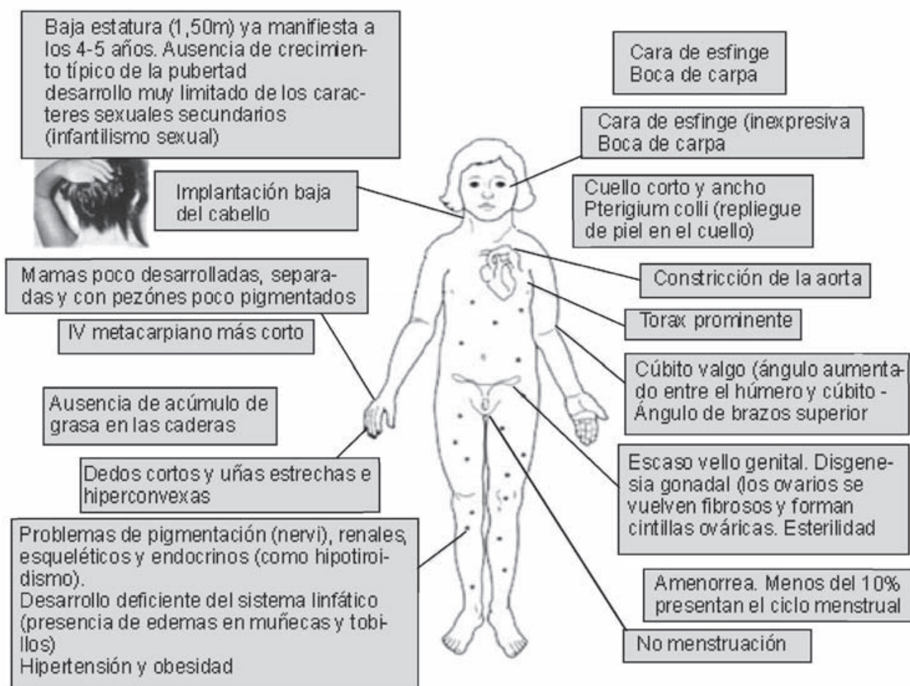


Figura 15. Principales características físicas y fisiológicas de los individuos con Síndrome de Turner (45, X0).

5.3.3. Características conductuales

Los principales problemas conductuales que pueden presentar las niñas con síndrome de Turner son la **hiperactividad y los déficits de atención en la infancia y la adolescencia que desaparecen al llegar a edad adulta**.

También se ha descrito retraso **en su madurez psicológica y emocional**, pero suele ser el reflejo de una sobreprotección familiar ya que se les suele tratar conforme a su talla y no conforme a su edad. Presentan **un carácter infantil y extrovertido, y en general tienen un trato agradable y amigable** . La mayoría presentan baja autoestima debido a su problemática fenotípica, así como elevados índices de ansiedad y depresión (Christopoulos et al, 2007).

5.3.4. Afectación cerebral i cognitiva

Durante mucho tiempo se pensaba que estas personas presentaban retraso mental. Hoy en día se conoce que la mayoría de pacientes con Síndrome de Turner presentan una inteligencia normal pero manifiestan déficits cognitivos específicos. El fenotipo cognitivo incluye un funcionamiento verbal normal y alteraciones en las capacidades visuespaciales, en la atención, en la memoria de trabajo (no verbal) y en las funciones ejecutivas.

Neuropsicológicamente puntúan mejor en QI verbal que manipulativo (aunque presentan puntuaciones bajas en los tests de afluencia verbal). Tal como hemos visto en el Síndrome de Klinefelter, este perfil cognitivo refleja un peor funcionamiento del hemisferio derecho (Ros et al, 2006, Ganou and Grouios, 2007).

Suelen presentar bajas puntuaciones en los tests de atención y en la formación de conceptos. En general tienen capacidad perceptiva baja, en concreto presentan dificultades con más frecuencia que el resto de la población en la ordenación espacial y en el sentido direccional (tienen dificultades para copiar un diseño geométrico, seguir un mapa de carreteras o distinguir los conceptos 'arriba-abajo', 'derecha-izquierda'). Por todo ello a nivel académico muestran dificultades en aritmética, matemáticas y ciencias. Cuando este problema aparece de forma acentuada tendrá un influencia negativa en el rendimiento escolar, y por lo tanto es necesario ofrecer un tratamiento adecuado. También son características las dificultades para adaptarse a situaciones nuevas.

Los estudios de neuroimagen estructural y funcional indican que existen alteraciones en la sustancia gris de regiones parietales y frontales que podrían relacionarse con las disfunciones visuoespaciales y ejecutivas que hemos descrito. También se han observado diferencias en la forma del giro parietal, anomalías microestructurales en la sustancia blanca del lóbulo temporal y reducciones en el hipocampo que se relacionarían con los déficits de memoria observados en estas mujeres. Otra estruc-

tura cerebral afectada por la monosomía X es la amígdalas. Las mujeres Turner presentan un mayor tamaño de la amígdala izquierda que se ha relacionado con las dificultades que presentan en la cognición de tipo social y el aprendizaje emocional (Entre las dificultades en la cognición de tipo social y en el aprendizaje emocional relacionadas con el funcionamiento de la amígdala se encontrarían las dificultades en el reconocimiento de expresiones faciales como el miedo). Recientemente se ha propuesto un gen situado en el brazo corto del cromosoma X que estaría relacionado con un tamaño incrementado de la amígdala y que influiría en el funcionamiento emocional de estas mujeres.

Muchos de estos problemas se pueden solucionar mediante un tratamiento de tipo hormonal (Christopoulos et al, 2007). Con terapia hormonal las niñas Turner pueden crecer unos 6 o 7 cm y se consigue estimular la aparición de los caracteres sexuales secundarios (Galán 2001). Este tratamiento tiene repercusión en un mejor funcionamiento psicosocial y de integración en el grupo durante la adolescencia al conseguir que se encuentren mejor con su fenotipo si bien no tiene ningún efecto en su capacidad reproductiva, porque siguen siendo estériles. Sin embargo permite un crecimiento uterino normal y les posibilita acceder a técnicas de reproducción asistida recurriendo a la donación de óvulos.

Durante mucho tiempo se ha atribuido el perfil neurocognitivo al déficit hormonal que presentan estas mujeres. Las hormonas sexuales tienen un efecto importante en el desarrollo cerebral. En humanos los niveles de andrógenos se han asociado con la capacidad espacial, el razonamiento matemático y también con la memoria de trabajo. La exposición cerebral a estrógenos también puede afectar aspectos cognitivos como la memoria verbal y la afectividad.

En ratones se ha observado que la exposición pre o postnatal a andrógenos produce cambios en las capacidades visuoespaciales de estos animales.

Se han descrito diferencias en puntuaciones obtenidas por mujeres en pruebas de memoria según la etapa del ciclo menstrual y en terapias de reemplazamiento hormonal tras la menopausia. De la misma manera los bajos niveles de estrógenos desde las primeras etapas de vida podrían ser responsables del fenotipo conductual en el síndrome de Turner.

Estudios recientes parecen indicar que además de los factores hormonales, los factores genéticos (y la interacción entre ambos tipos de factores) parecen tener un papel importante en el establecimiento de los déficits cognitivos observados. Entre los factores genéticos es necesario destacar el efecto de la haploinsuficiencia (situación en la cual la proteína producida por una sola copia de un gen normal, no es suficiente para garantizar una función normal) de algunos genes del cromosoma X que escapan a la inactivación (Xu y Disteche, 2006) (recordad el apartado 5.2) y la existencia de impronta genómica.

En relación a la impronta genómica, existen diferencias en el fenotipo entre las Turner con el cromosoma X materno y las Turner con cromosoma X paterno (Pietrini et al 1997; Ros et al, 2006). Las mujeres Turner con el cromosoma X materno obtuvieron peores puntuaciones verbales, un mejor funcionamiento ejecutivo y presentaron mayor habilidad en pruebas de conducta social.

Recientemente se ha demostrado que el efecto de la impronta genómica para genes del cromosoma X afecta también a individuos con síndrome de Klinefelter. Estudios recientes realizados con ratones parecen confirmar la existencia de impronta genómica para un grupo de genes del cromosoma X. La aplicación de las nuevas técnicas de genética molecular y el estudio de pacientes con microdeleciones del cromosoma X, esta permitiendo delimitar los genes que, en interacción con los factores hormonales, determinarían en forma compleja y multifactorial los déficits conductuales. Por ejemplo parece que las alteraciones visuespaciales presentarían ligamiento con un/unos gen/genes de la parte distal de los brazos cortos del cromosoma X.

6. Principales anomalías estructurales

Como hemos dicho anteriormente, los síndromes de Prader- Willi y Angelman son dos cromosomopatías originadas por una microdeleción del cromosoma 15, que afecta a genes con impronta genómica.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se presenta cuando el gen (o genes) del segmento cromosoma 15 que falta es el paterno. Por tanto en el SPW sólo están activos los genes maternos.

Aproximadamente el 70% de los afectados tienen una microdeleción en el brazo largo del cromosoma 15 pero esta anomalía se da siempre en el cromosoma de origen paterno. El resto de casos, el 30% de los pacientes, tienen una disomia maternal uniparental. Es decir, tienen dos copias del cromosoma 15 materno (originadas, en muchos casos por no disyunción del par de cromosomas 15 en la meiosis debido a la edad avanzada de la madre y posterior pérdida del cromosoma 15 paterno durante la gestación) pero no tienen ninguna de origen paterno. Así pues el síndrome de Prader-Willi es fruto de la ausencia de la aportación paterna de aquella región cromosómica, que seria, por lo tanto, necesaria por un buen desarrollo. Los y las afectadas presentan retraso mental moderado y varias anomalías congénitas, hipogonadismo, obesidad y talla baja.

El síndrome de Angelman (SA): se presenta cuando el gen (o genes) del cromosoma 15 que falta es el materno. Por lo tanto, en la SA sólo son activos los genes pater-

nos, contrariamente a lo que hemos visto en el SPW. Los afectados del SA presentan microcefalia, risa inapropiada, y retraso mental severo (para más información consultar el libro de la Dra. Brun, 2006). Las primeras evidencias de que esta enfermedad era provocada por una alteración cromosómica o génica datan del año 1987.

Si cuando faltan algunos genes del cromosoma 15 paterno se origina una enfermedad distinta de la que se origina cuando los genes que faltan son los del cromosoma 15 materno, eso indica que algunos genes del par de cromosomas 15 se expresan de forma diferente, dependiendo del progenitor que pasa el gen, es decir, son genes improntados. Para el normal desarrollo fetal se requiere pues de la presencia de una copia paterna y otra materna del cromosoma 15.

Bibliografía

Bibliografía básica

Libros y capítulos de libro

Artigas, M. (2001) Síndrome de Down. En Alfonso Delgado Rubio *Pediatría Protocolos Diagnósticos Y Terapeúticos De La A.E.P.* Asociación Española de Pediatria Depósito Legal:BI-1498-00: 37-43. Consultado el 7-1- 2008 en http://www.aeped.es/protocolos/genetica/6-down.pdf

Artigas, M. (2001) Síndrome de Klinefelter. En Alfonso Delgado Rubio *Pediatría Protocolos Diagnósticos Y Terapeúticos De La A.E.P.* Asociación Española de Pediatria Depósito Legal:BI-1498-00: 49-51. Consultado en enero 2008 en http://www.aeped.es/protocolos/genetica/8-klinefelter.pdf

Ballesta, F.; Carrió, A.; Oliva, R. (2004). Alteraciones cromosómicas. Consecuencias clínicas. En Oliva R, Ballesta F, Oriola J y Clària J *Genética Médica* (pp 129-148). ISBN: 84-475-2809-X. Barcelona. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona

Brun, C.; Artigas, J. (2005). *Síndrome de Angelman: del gen a la conducta*. Editorial Nau llibres. ISBN: 9788476427224.

Galán Gómez, E. Síndrome de Turner. En Alfonso Delgado Rubio *Pediatría Protocolos Diagnósticos Y Terapeúticos De La A.E.P.* Asociación Española de Pediatria Depósito Legal:BI-1498-00: 44-48. Consultado 7-1- 2008 en http://www.aeped.es/protocolos/genetica/7-turner.pdf

Mueller, R. F.; Young, I. D. (2001). Alteraciones cromosómicas. En Mueller RF and Young ID *Emery's Genética Médica* (pp 246-264). Madrid. Editorial Marbán, S.L. ISBN 84-7101-330-4.

Novo Villaverde, F. J (2007). Citogenética En Novo Villaverde FJ. Genética *Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina* (pp 177-187). Madrid. Editorial Pearson Prentice Hall. ISBN 9788483223598.

Passarge, E. (2004). *Genética. Texto y Atlas* (pp 398-405). ISBN 950-06-1806-0. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana

Artículos de revistas especializadas

Antonarakis, S. E.; Lyle, R.; Emmanouil, T.; Dermitzakis, E.T.; Reymond, A.; Deutsch, S. (2004). Chromosome 21 And Down Syndrome: From Genomics To Pathophysiology. *Nature Genetics*: 5 (10), 725-38

Flórez, J. (2005). La atención temprana en el síndrome de Down: bases neurobiológicas. Revista Síndrome de Down Volumen 22, 132-142. Consultado 7-1- 2008 en http://sid.usal.es/idocs/F8/ART7633/atencion_temprana.pdf

Ganou, M.; Grouios, G. (2007). "Cerebral Laterality in Turner Syndrome: A Critical Review of the Literature". *Child Neuropsychology* 16, 1-13.

Giedd, J. N.; Clasen, L. S.; Gregory, L.; Wallace, G. L.;, Rhoshel, K.; Lenroot, R. K.; Lerch, J. P.; Wells, E. M.; MDa.; Jonathan, D.; Blumentha, J. D.; Nelson, J. E.; Tossell, J. W.; Stayer, C.; Evans, A. C.; Samango-Sprouse, C. A. (2007). "XXY (Klinefelter Syndrome): A Pediatric Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging Case-Control Study". *Pediatrics*; 119, 232-240

Haier, R. J.; Alkire, M. T.; White, N. S.; Uncapher, M. R.; Head, E.; Lott, I. T.; Cotman, C. W. (2003) "Temporal cortex hypermetabolism in Down syndrome prior to the onset of dementia". *Neurology*, 61:1673–1679

Itti, E., Gonzalo, I. T. G.; Pawlikowska-Haddal, A.; Boone, K. B.; Mlikotic, A.; Itti, L.; Mishkin, F. S.; Swerdloff, R. S. (2006) "The Structural Brain Correlates of Cognitive Deficits in Adults with Klinefelter's Syndrome". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(4),1423–1427

Kollár, J.; Sikula, J.; Ésik, O.; Trón, L.; Oláh, E. (2006) "Pattern of Increased Cerebral FDG Uptake in Down Syndrome Patients". *Pediatric Neurology,* 34, 270-275.

Pietrini, P.; Dani, A.; Furey, M. L.; Alexander, G. E.; Freo, U.; Grady, C. L.; Mentis, M. J.; Mangot, D.; Simon, E. W.; Horwitz, B.; Haxby, J. V.; Schapiro, M. B. (1997) "Low Glucose Metabolism During Brain Stimulation in Older Down's Syndrome Subjects at Risk for Alzheimer's Disease Prior to Dementia". *The American journal of psychiatry*, 154, 1063–1069

Schaer, M.; Eliez, S. (2007). "From Genes to Brain: Understanding Brain Development in Neurogenetic Disorders Using Neuroimaging Techniques". *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 16, 557–579.

Teipel, S. J.; Alexander, G. E.; Schapiro, M. B.; Moëller, H. J.; Rapoport, S. I.; Hampel, H. (2004). "Age-related cortical grey matter reductions in nondemented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry". *Brain*, 127 (4), 811-824.

Visootsak, J.; Graham, J. M. (2006) "Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies". *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 42.

White, N. S.; Alkire, M. T.; Haierb, R. J. (2003). "A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down Syndrome". *NeuroImage* 20, 393–403.

Xu, J.; Disteche, C. M. (2006). "Sex differences in brain expression of X- and Y-linked genes". *Brain Research*. 1126 (1), 50-5.

Páginas web

Alfonso Delgado Rubio coordinador (2001). Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría *PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPEÚTICOS DE LA A.E.P. Asociación Española de Pediatria* Depósito Legal:BI-1498-00. Accesible en la dirección http://www.sepeap.es/libros/genetica/aep.pdf

Beatriz Gómez-Jordana Moya *Canal Down 21. Fundación Iberoamericana Down 21.* Accesible en la dirección http://www.down21.org/index.asp

Flórez, J.; Ruiz, E. (2008) *Fundación Síndrome de Down de Cantabria Santander.* Se abordan los principales aspectos del Síndrome de Down. Accesible en la dirección http://www.downcantabria.com/articulos.htm

Flórez, J.; Ruiz, E. (2008) *El síndrome de Down: aspectos biomédicos, psicológicos y educativos.* Accesible en la dirección http://www.down21.org/vision_perspec/aspectos_biomedicos.htm

Fundación Genes y Gentes. Grupo de Ayuda Mutua - Síndrome de Klinefelter Afectados por el sídrome de Kinefelter SK.ES © 2003-2008. Accesible en la dirección http://www.sindromedeklinefelter.es/

Klinefelter Syndrome and Associates, 1989 – 2008. Klinefelter Syndrome and Associates, Inc. *Knowledge Support & Action. KS&A last* updated on 10/27/2007. Accesible en la dirección http://www.genetic.org/

University of Virginia Health System (2007). *La guía médica. El síndromw de Turner.* Accesible en la dirección http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/peds_genetics_sp/turner.cfm

Montserrat Roig, (2007) *Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Unitat de Genètica Humana. Fons Genètic i Malalties Complexes de la Facultat de Medicina de la Universitat de Lleida (Temàri de Genètica Clínica)* Accesible en las direcciones:

Para las principales alteraciones cromosómicas estructurales:
http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/temes_teoria/anomalcromo.html

Para los principales síndromes cromosómicos
http://web.udl.es/usuaris/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/temes_teoria/cariosindromes/cariosindromes.html

Capítulo V

Perspectivas en cognición, personalidad, psicopatología y enfermedades neurodegenerativas

David Bartrés Faz
David Gallardo Pujol
Albert Lladó Plarrumaní
Cristina Solé Padullés

1. Genética y funciones cognitivas en humanos

1.1. Introducción

En este apartado se presentan las principales evidencias científicas en relación al estudio de las bases genéticas de las funciones cognitivas en humanos. El texto se centra en los estudios que describen una asociación entre la variación genética poblacional y la función cognitiva en sujetos sanos, sin entrar en el estudio de mutaciones asociadas a enfermedades o en la consideración de la influencia de los factores genéticos sobre el rendimiento intelectual en pacientes con diagnóstico de enfermedades psiquiátricas o neurológicas (ver apartados, 3, 4 y 5 de este capítulo).

1.2. La heredabilidad de las funciones cognitivas

Frecuentemente, las funciones cognitivas en genética del comportamiento se han investigado teniendo en cuenta su conjunto en forma de la habilidad cognitiva general, refiriéndose a medidas que reflejan los aspectos comunes de diferentes tipos de pruebas intelectuales, generalmente medidas bien con test de inteligencia o obtenidas a partir de un análisis factorial de diversas pruebas cognoscitivas. Una medida de rendimiento cognitivo general frecuentemente empelado en la literatura es al *factor g*, concepto acuñado por Charles Spearman en 1904. Desde el modelo psicométrico jerárquico se considera la habilidad cognitiva general (*g*) en el vértice de una pirámide donde en su base estarían las distintas pruebas para evaluar las habilidades cognitivas específicas (ej. vocabulario, figuras incompletas, formación de conceptos) que

se encuentran correlacionadas entre ellas gracias a la existencia de un número de factores cognitivos latentes de primer orden (velocidad de procesamiento, razonamiento fluido, comprensión verbal). En este modelo, *g* explicaría la mayor parte de la varianza de los factores de primer orden combinados. El uso del *factor g* en el contexto del modelo jerárquico ha sido muy generalizado en genética del comportamiento, arrojando resultados robustos en distintos tipos de poblaciones (Bouchard y McGue., 2003). Otros autores más recientes consideran *g* como una medida de inteligencia general que integra diversos procesos cognitivos situados en dos ejes contrapuestos, uno relacionados con las funciones verbales de rotación de imágenes en cada extremo y otro perceptual con los extremos de los ejes denominados foco y difusión de la atención respectivamente (Johnson y Bouchard, 2005). En todo caso, el concepto del *factor g* como medida de función cognitiva global ha sido ampliamente utilizada en genética del comportamiento debido a que se considera una medida altamente fiable, válida y estable a lo largo de la vida (Plomin et al. 2002).

Se considera que el padre del estudio de las bases genéticas de la habilidad cognitiva fue Francis Galton (1869-1914) quien propuso los metodos básicos de estudio (estudios de familias, gemelos y adopciones) y evidenció que la probablidad de ser considerado un 'hombre de reputación' aumentaba con la proximidad de parentesco dentro de las familias. No es un objetivo de este capítulo revisar los hitos históricos en genética del comportamiento en relación al estudio de la habilidad cognitiva. Plomin, DeFries, McClearn y McGufin por ejemplo ofrecen una revisión de la evolución histórica de las posiciones 'genetistas' vs 'ambientalistas' (Plomin et al., 2004 capítulo 9). Como se ha descrito en el capítulo I, los estudios de gemelos y adopciones, especialmente el método del estudio de gemelos adoptados, comparando gemelos dicigóticos vs monocigotos y estudiando los distintos componentes de la contribución genética (efecto aditivo y efecto no aditivo dominante o epistásico) así como ambiental (ambiente compartido y no compartido), representan el modelo biométrico más potente para estudiar el porcentage de la varianza de las funciones cognitivas atribuible a factores ambientales y genéticos. Existen diversos proyectos longintudinales (fundamentalmente escandinavos y norteamericanos) de largas cohortes de famílias, gemelos y adopciones que han ayudado mucho a esclarecer la naturaleza de la influencia de los factores genéticos en las habilidades cognitivas en humanos. Entre estos trabajos por ejemplo destacamos el *Swedish Twin Registry y Swedish Adoption Twin Study of Ageing,* el *Danish Twin Registry,* los *Scothish Mental Surveys,* el *Colorado Adoption Project, Minnesota Twin Family Registry* y el *Minnesota Twin Study of Adult Development and Aging*. Del conjunto de trabajos realizados empleando estos métodos en el caso del estudio de la habilidad cognitiva general, puede desprenderse que en torno al 50% de la varianza de puntuaciones en pruebas de rendimiento intelectual general puede ser explicada por diferencias genéticas entre individuos, mientras que este portenta-

ge asciende al 70% en el caso del estudio de gemelos monozigotos adoptados en ambientes distintos. Estos datos indican que no sólo la genética es importante sino que el ambiente también lo es. La relevancia del ambiente se osberva por ejemplo al evidenciar correlaciones suepriores en pruebas de rendimiento intelectual entre gemelos DZ y hermanos no gemelos (ambos comparten un 50% de los genes pero los gemelos comparten mayor ambiente familiar, escolar, etc.). Se considera que la mitad de la varianza atribuida a factores ambientales sobre el rendimeinto intelectual se debe al ambiente compartido mientras que el resto, aproximadamente entre el 20 y 10% del total, se atribuyen al ambiente no compartido y errores de medida.

Una de las variables que se ha observado que más afecta a la estimación de los índices de heredabilidad es la edad. En este sentido, desde un punto de vista del desarrollo, los datos de diversos trabajos indican que a medida que avanza la edad, las influencias genéticas sobre la función intelectual general (ej. '*g*') aumentan. Así, mientras los trabajos de gemelos y adopciones realizados con muestras de niños de entre 1 y 7 años arrojan índices de heredabilidad en general no superiores al 0.4, éstos son del 0.8 en el *Swedish Adoption Twin Study of Ageing*, comparando gemelos MZ y DZ de más de 65 años que habían sido adoptados antes de la edad de 11 (revisado en Deary et al., 2006). Esta observación parece ser en primer término contraintuitiva, ya que es razonable suponer que los aspectos ambientales que se han ido acumulando a lo largo de la vida (experiencia) deberían tener más impacto cuando más acúmulo exista, en edades avanzadas. Sin embargo, parece que lo que puede sucede es que tras una etapa donde los factores ambientales externos son muy importantes en relación al desarrollo intelectual (escolarización, aprendizaje de profesiones, etc.), las edades más posteriores se caracerizan por un aprendizaje más autodirigido donde el individuo escogería los ambientes más propensos a su predisposición genética. No obstante, estos resultados deben explicar porqué parece que en edades muy avanzadas la heredabilidad podría ser menor que en la etapa joven adulta, con valores para la habilidad cognitiva general estimados en el 54% entre gemelos de más de 75 años. Existe también evidencia indicando que a medida que avanza la edad, el ambiente no compartido tiene una importancia creciente en las diferencias individuales en el rendimiento cognitivo. En edades infantiles, el ambiente compartido (como el ambiente intrauterino que podría explicar hasta un 5% de la covarianza en pruebas de rendimiento intelectual entre hermanos y hasta un 20% en gemelos) tiene un peso importante para explicar la variabilidad de las puntuaciones en pruebas intelectuales como lo atestiguan estudios de adopciones en niños que evidencian correlaciones altas entre hermanos adoptivos o semejanzas más parecidas a los padres adoptivos por parte de los niños adoptivos respecto a sus padres biológicos. Sin embargo, a partir de que el ambiente compartido (generalmente familiar) va disminuyendo, las influencias externas individuales (ambiente no compartido) cobran especial importancia.

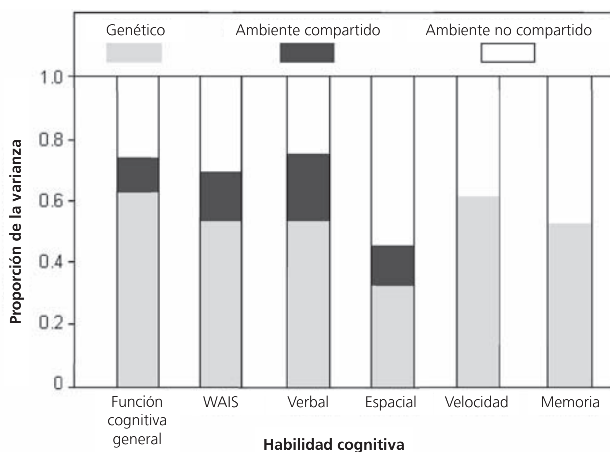


Figura 1. Proporción de la varianza de la habilidad cognitiva general y funciones cognitivas específicas atribuibles a factores genéticos, ambiente compartido y ambiente no compartido en un estudio que incluyó 110 pares de gemelos monocigotos y 130 pares de gemelos dicigotos todos ellos con una edad igual o superior a 80 años. *Modificado de: McClearn et al. Science 1997; 276: 1560-1563.*

Respecto a funciones cognitivas específicas, estas muestran una moderada correlación con la habilidad cognitiva general, por lo que también són diferentes en gran medida. Existe evidencia de estudios de gemelos y de adopciones en adultos que indican que en general las medidas de heredabilidad para las funciones cognitivas concretas son inferiores a las de la habilidad cognitiva general. Sin embargo, en el caso de las edades tempranas, trabajos recientes han evidenciado una moderada influencia de los factores genéticos (así como de los factores ambientales no compartidos) en funciones como por ejemplo la memoria de trabajo, y la atención selectiva y sostenida, siendo además los aspectos genéticos aquéllos que mejor explican la estabilidad de estas funciones entre los 5 y los 12 años (los índices de heredabilidad para la velocidad de procesamiento asociado a estas funciones aumentan del 55% al 65% entre las dos edades) (Polderman et al., 2007). En el caso de un estudio de gemelos adultos (MZ vs DZ) se observaron mayores medidas de heredabilidad para pruebas de procesamiento de la información en función del grado de complejidad de estas medias. Así, para los tiempos de reacción simple la heredabilidad era nula, mienras que esta llegaba a valores en torno al 0.60 para medidas más complejas relacionadas con aspectos de la memoria de trabajo (Neubauer et al., 2000).

Parece que los índices de heredabilidad para pruebas cognitivas específicas son mayores en la medida en que estas pruebas muestran correlaciones más fuertes con la habilidad cognitiva general. No obstante, se sabe que los procesos relacionados

con la memoria son los que en general aparecen con menores influencias genéticas, sugiriendo que la exposición a aspectos ambientales como la experiencia (aprendizaje) es de máxima importancia para explicar la variabilidad en las puntuaciones de memoria entre personas (Johnson et al., 2007). En contraposición, las habilidades verbales (Wadsworth et al. 2002) presentan unos índices sustanciales de heredabilidad. Sin embargo, en poblaciones de niños/preadolescentes (edad media 12 años), no se encontraron diferencias en el grado de heredabilidad de distintas funciones cognitivas específicas, sugiriendo que de forma similar a lo que ocurre con la habilidad cognitiva general, la heredabiliad de las funciones cognitivas específicas cambia con la edad (Alarcón et al., 1998). De hecho, la heredabilidad de las funciones cognitivas específicas también parece aumentar con la edad. En edades avanzadas existe una alta similitud entre el grado de heredabilidad de la función cognitiva general y de las funciones específicas, como la de velocidad de procesamiento de la información. Estos datos refuerzan el modelo de envejecimiento cognitivo defendida por diversos autores indicando que las habilidades cognitivas se encuentran menos diferenciadas con la edad y que un factor cognitivo común relevante en edades avanzadas se relaciona con la velocidad de procesamiento cognitivo. En cuanto al peso de las influencias ambientales, el ambiente compartido parece tener menor importancia que el ambiente no compartido a la hora de explicar la variabilidad observada en distintos tipos de funciones cognitivas.

Aunque los estudios revisados hasta ahora son de indudable interés para esclarecer la influencia de los factores genéticos y ambientales sobre las habilidades cognitivas, como se sabe, el debate iniciado hace más de un siglo acerca del efecto de los genes (*nature*) *versus* el ambiente (*nurture*) sobre la función intelectual se ha desplazado en los últimos años hacia el estudio de la interacción entre los dos factores. En este sentido por ejemplo, Turkheimer y colaboradores (2003) evidenciaron que las influencias de la herencia sobre la habilidad cognitiva disminuyen en niños ante ambientes empobrecidos, probablemente reflejando que las influencias heredables se encuentran minimizadas cuando los individuos no tienen acesso a los recursos sociales y económicos que permiten expresar su potencial genético plenamente. Como se verá más adelante en el capítulo, el estudio de genes específicos en sujetos investigados con ambientes muy controlados puede ser una aproximación válida para empezar a obtener respuestas concretas acerca de las interacciones de la genética y el ambiente en relación a la modulación de las funciones cognitivas en humanos (ver por ejemplo: Caspi et al., 2007 y Reynolds et al., 2007).

1.3. Contribución de genes específicos a las habilidades cognitivas: Identificación de genes candidatos

En muestras de sujetos sanos, las funciones cognitivas que más se han investigado en relación a sus bases genéticas específicas, son por un lado la habiliad cognitiva general y por otro los procesos de aprendizaje, memoria y las funciones frontales/ejecutivas, aspectos en los que se centra este capítulo. Otros dominios cognitivos como el lenguaje también han sido estudiados genéticamente, aunque en estos casos los trabajos se centran frecuentemente en la investigación sobre variantes genéticas en familias con algún tipo de anomalía asociada a esta función cognitiva (dislexia, Wadsworth et al., 2007) o en mutaciones que implican un trastorno del lenguaje (*FOXP2* y el trastorno específico del lenguaje, revisado en Benítez-Burraco, 2008).

1.3.1. Función cognitiva general

De los aproximadamente 20.000 genes funcionales característicos de los humanos, entre diez y doce millones de pares de ADN son polimórficos, presentando polimorfismos de nucleótido único (SNP, de *single nucleotid polymorphism*) que varían entre los individuos a nivel poblacional. Aunque estas variaciones genéticas sin duda, representan una fuente importante para explicar las diferencias individuales en la función intelectual, el gran reto metodológico es ser capaz de identificar cuáles de estas variantes específicas de forma individual o colectivamente, especialmente en en interacción con factores ambientales tienen un efecto medible sobre las habilidades cognitivas.

Como veremos más adelante la mayoría de trabajos que han estudiado variaciones genéticas poblacionales se han realizado investigando genes individuales candidatos (genes sobre los cuales se hipotetiza que sus efectos biológicos son directamente relevantes para el fenotipo cognitivo-conductual estudiado). Uno de los modelos prevalentes en genética de las habilidades cognitivas considera que existen genes con un efecto general sobre distintos tipos de capacidades. Estos son los denominados 'genes generalistas' (Kovas y Plomin, 2006) los cuales tendrían un efecto pleiotrópico, influyendo sobre distintas habilidades i discapacidades intelectuales. Esta línea de investigación ha llevado a la utilitzación de *microarrays* para estudiar la expresión de cientos o miles de genes (transcritos de RNA) en el cerebro, demostrando que genes con un efecto fisiológico relevante y relacionados con las habilidades cognitivas como el COMT (catechol-O-methyltransferasa) para el metabolismo de las catecolaminas o el BNDF (*brain-derived neurotrophic factor*) como factor de crecimiento nervioso, se expresan en multiples áreas del sistema nervioso central. Aunque esta metodología se encuentra limitada en humanos por precisar del estudio de tejido *postmortem,* existen proyectos en animales (fundamentalmente en ratón) que pretenden realizar un

mapeado de las distintas regiones del cerebro en función del cambio de la expresión de genes ante la realización de tareas de tipo cognitivo como de aprendizaje o memoria. El concepto de los genes generalistas es similar a la línea de razonamiento que se defiende desde el modelo psicométrico jerárquico comentado arriba estudiado en las investigaciones 'clásicas' de famílias, gemelos y adopciones. Es probable que el mecanismo a través del cual los genes generalistas ejerzan su efecto sea a partir de su expresión en diversas áreas cerebrales, las cuales a su vez tienen un efecto sobre distintas funciones cognitivas. Por ejemplo, genes específicos afectando mecanismos cerebrales generales como la plasticidad, la mielinización o la velocidad de conducción nerviosa podrían actuar de esta forma.

Recientemente se han realizado avances con el empleo de técnicas que permiten realizar un barrido de un gran número de genes en grandes muestras de individuos ('chips' de *SNPs*). En este campo ha sido pionero el grupo de Robert Plomin quienes han relacionado el análisis de 500.000 *SNPs* con medidas del *factor g* (determinado a partir de dos pruebas verbales y dos pruebas no verbales) sobre una muestra de más de 2.500 niños de 7 años de edad. Estos investigadores han identificado 6 *SNPs* que explican de forma significativa una parte de la varianza de las puntuaciones en el *factor g*. Estas variaciones se encuentran todas en regiones no codificantes, en algunos casos de genes conocidos y desconocidos en otras y ninguna de ellas muestra un alto grado de conservación en relación con otras especies, sugiriendo efectos específicos en la especie humana. Aunque el efecto individual de cada uno de los *SNPs* es muy pequeño (del orden de 0.2% de la varianza de las pruebas cognitivas) existe un efecto aditivo de estas variaciones genéticas, explicando en total aproximadamente un 1.2% de la variación en la medida intelectual o aproximadamente 4 puntos en una prueba de CI convencional. En conjunto no obstante, son sorprendentes los resultados más bien pobres de este tipo de trabajos, empleando muestras muy elevadas y analizando cantidades impresionantes de variantes genéticas para establecer correlaciones con el *factor g*. Dado que el *factor g* muestra una alta heredabilidad, la relación con variantes genéticas debería ser más robusta (Butcher et al., 2007). De forma similar, en un trabajo testando cerca de 400 SNPs relacionados con el metabolismo oxidativo en cerca de 1000 sujetos sólo se logró relacionar de forma significativa una de estas variantes con el rendimiento cognitivo general en la edad avanzada (Harris et al., 2007). Tal como se ha apuntado más arriba y de acuerdo con Caspi y colaboradores (2007), una posible explicación para estos resultados poco significativos podría hallarse en el hecho de que en estos estudios no se tienen en cuenta las influencias de los factores ambientales sobre el impacto de estas variaciones genéticas en relación a su modulación de las funciones cognitivas, aspecto que como se verá, sí se ha empezado a investigar en estudios de genes únicos.

De cualquier modo, a pesar de los avances a nivel técnico que permiten las técnicas de barrido general del genoma, el estudio de una única variación genética o

Tabla 1. Estudios recientes que han comunicado una asociación entre variaciones genéticas específicas y medidas de coeficiente intelectual o similares.

Estudio	Variante genética	Efectos	Muestra estudiada
Comings et al. 2003	Polimorfismo 1890 A→T de la región 3'UTR del gen del receptor receptor colinérgico muscrinico tipo 2	Homocigotos para la sustitución puntúan entre 3 y 4 puntos más en pruebas de CI aunque los resultados pueden ser explicados por una mayor educación también evidente en estos sujetos	828 personas adultas provinientes del registro de gemelos de Minesota (Minnesota Twin and Family Study)
Bendixen et al. 2004	4 SNPs del gen *Werner* (la mutación causa el síndrome de Werner que cursa con un envejecimiento prematuro)	El genotipo ct del SNP localizado en el primer intrón del gen presenta puntuaciones superiores en una prueba de habilidad cognitiva global (compuesta de pruebas de fluidez verbal, memoria de trabajo y aprendizaje verbal)	213 gemelos dizigotos sanos de edades superiores a 70 años
Dick et al. 2007*	Diversos polimorfismos de nucleótido único del gen del Receptor colinérgico muscarínico tipo 2	Asociación variable para SNPs en región no codificante con el CIM del WAIS	Probandos y familiares con diagnóstico de dependencia alcoholica y/o depresión
Barnett et al. 2007	Polimorfismo $Val^{108/158}Met$ del gen *COMT*	Cada alelo *Met* se asocia con un incremento de 0.8 pt en el CI. El efecto se restringe a los niños de sexo masculino	Cohorte de niños (>1.000 sujetos) y niñas de edad media 8 años
Caspi et al. 2007*	2 SNPs en *FAD2* que codifica para una enzima implicada en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la leche materna	Entre niños amamantados con leche materna los portadores del alelo C del SNP rs174575 presentan CIs con 6.8 puntos de media superiores	Dos cohortes independientes (>1.000 sujetos cada una) de niños cuyos CIs se evaluaron entre los 7 y los 13 años
Miyajima et al. 2007	Polimorfismo $Val^{108/158}Met$ del gen *COMT*	Reducción dosis-dependiente de las puntuaciones inteligencia general (calculada a partir de pruebas de memoria, velocidad de procesamiento de la información y inteligencia fluida) en función del número de alelos *Met*	Cohorte (>700 sujetos) de personas entre 50 y 85 años sin diagnóstico de demencia

Tabla 1 (*Continuación*). Estudios recientes que han comunicado una asociación entre variaciones genéticas específicas y medidas de coeficiente intelectual o similares.

Estudio	Variante genética	Efectos	Muestra estudiada
Harris et al. 2007	SNP intrónico del gen precursor de la proteína amiloide (APP)	En la edad adulta y controlando por el CI infantil, los homocigotos (G/G) para este SNP rinden significativamente peor respecto a heterocigotos y homocigotos A/A en una prueba de inteligencia no verbal (matrices progresivas de Raven)	Dos cohortes (aproximadamente 1000 sujetos en total) con evaluaciones cognitivas a los 11 años y a los 64 o 79 años
Starr et al. 2007	Polimorfismo $Val^{108/158}Met$ del gen *COMT*	En la edad adulta y controlando por el CI infantil, los homocigotos Val/Val rinden peor en diversas pruebas cognitivas incluyendo una evaluación de inteligencia no verbal (matrices progresivas de Raven)	473 personas con evaluaciones cognitivas a los 11 años y a los 64 o 79 años
Gosso et al. 2007*	42 SNPs en el gen del receptor colinérgico muscrinico tipo 2. Análisis de la expresión de transcritos en tejido cerebral humano	Dos SPNs intrónicas se asocian con el CI, con alelos A y T respectivamente asociados con incrementos de 6.89 y 5.30 puntos	371 sujetos (incluyendo una muestra de gemelos) de 12.4 y años de edad media y 391 sujetos (incluyendo una muestra de gemelos) de edad media 37.6

*Hallazgos replicados en muestras independientes. CIM: Cociente intelectual manipulativo, WAIS: Escala de inteligencia de Wecshler para adultos. SNP= polimorfismo de nucleótido único.

de un pequeño número de genes todavía prevalece en la mayoría de investigaciones sobre las funciones cognitivas humanas. Como se ha comentado más arriba, estos trabajos se centran en la estrategia de elegir genes candidatos. No obstante, en el caso de la relación entre genes específicos y función cognitiva general el número de trabajos publicados es menor que los que asocian variantes genéticas con capacidades específicas (especialmente el caso de la memoria / aprendizaje) y muchos de estos estudios no se han replicado en muestras independientes hasta la fecha o presentan resultados aparentemente contradictorios. Este aspecto probablemente puede explicarse una vez más por una influencia ambiental distinta

sobre un polimorfismo estudiado en función de las características de las muestras investigadas ver los estudios de Barnett et al. 2007 y Miyajima et al. 2007 en la tabla 1). Finalmente, debe tenerse en cuenta que el efecto de una única variación genética (o un número restringido de variaciones) sobre la función cognitiva no suele ser superior al 5% de la varianza de la función cognitiva investigada. Finalmente, sólo algunos trabajos recientes han empezado a investigar los mecanismos neurobiológicos subyacentes a las asociaciones de variantes genéticas con la función cognitiva general.

Aun teniendo en cuenta estas limitaciones, de la tabla 1 puede desprenderse que hay algunas variaciones genéticas que son relativamente robustas en diferentes estudios en cuanto a su asociación con pruebas de inteligencia. De forma notable, cabe destacar las que influyen el gen que codifica para el receptor colinérgico muscarínico tipo 2. Este receptor asociado a proteína G se encuentra implicado a partir de los sistemas de segundos mensajeros en aspectos relacionados con la plasticidad sináptica y la excitabilidad neuronal, así como en los procesos potenciación a largo plazo y de aprendizaje, puesto que su antagonismo produce déficit en este tipo de tareas en animales experimentales. La regulación de la transcripción de este gen es compleja, existiendo tres regiones promotoras distintas que expresan 6 isoformas de la proteína según el tejido aunque sólo dos de estas isoformas se expresan en el cerebro. Como puede observarse en la tabla 1, diversos estudios (Comings et al., 2003; Gosso et al., 2006; Dick et al., 2007; Gosso et al., 2007) han encontrado asociaciones entre distintos *SNPs* de regiones no codificantes y puntuaciones en pruebas de rendimiento intelectual general en distintas poblaciones. Los mecanismos a traves de los cuales estas variaciones genéticas específicas pueden influir la funcionalidad del receptor y mediante esta vía repercutir en el funcionamiento cerebral relacionado con los procesos cognitivos es todavía desconocida pero parece ser que no se relaciona con un nivel de transcripción genética para los portadores de la variante, como pudieron observar Gosso y colaboradores (2007) en un estudio donde investigaron la relación entre las variaciones genéticas asociadas al CI y el grado de expresión de los transcritos CHRM2 en muestras de cerebro humano.

1.3.2. Aprendizaje y memoria

El estudio de genes específicos relacionados con los procesos de aprendizaje y memoria ha sido y continúa siendo un campo de investigación muy prolífica. Esta línea de investigación recibió un gran impulso desde el campo de la psicogeriatría con el descubrimiento de la asociación del alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E (*APOE*) como factor de riesgo genético más importante para la enfermeda de Alzheimer (Corder et al., 1993), una condición caracterizada de forma incipiente por una pro-

funda afectación de la memoria. La frecuencia de este alelo nivel poblacional se sitúa entorno al 14%, siendo aproximadamente de 78% para el alelo ε3 y del 8% para el alelo ε2. Aunque se ha atribuido un factor protector respecto al riesgo de EA en el caso de portadores del alelo ε2 (ej. Corder et al., 1994), estos datos no han sido suficientemente replicados. Así, los resultados más robustos acerca de al asociación entre la APOE y la EA derivados de estudios metanalíticos indican que los heterocigotos APOE-ε4 (genotipos: ε3/ε4 y ε2/ε4) presentan entre 3 y 4 veces un riesgo incrementado de padecer la enfermedad respecto a los homocigotos APOE-ε3/ε3, mientras que para los homocigotos APOE-ε4/ε4 este riesgo se eleva hasta 10 o 12 veces (Farrer et al., 1997).

El gen APOE codifica para una apolipoproteína, es decir una molecula cuya función consiste en transportar lípidos desde sus órganos de sintesis o desde los mecanismos de absorción hasta distintos tejidos, o bien desde estos tejidos de nuevo hacia los órganos cuando ha terminado el ciclo metabólico. Las apolipoproteínas constityen la porción no lipídica de las lipoproteínas y entre otras funciones permiten la unión de las lipoproteínas a receptores específicos. A pesar que los niveles de APOE son máximos en el hígado, también se expresa en el cerebro a partir de los macrófagos, los astrocitos y las neuronas de la corteza prefrontal y del hipocampo (Xu et al., 1999). La APOE participa en el transporte de colesterol y de lípidos mediante la interacción con receptores específicos de APOE y el receptor LRP o receptor APOE/Apo B. El alelo ε2 se une defectivamente a los LRP induciendo probablemente una regulación al alza en su nombre y por tanto reduciendo el colestero plasmático, mientras que el alelo ε4 lo hace mejor que los otros dos alelos, provocando una regulación a la baja de los receptores y aumentando los niveles plasmáticos de colesterol (Scott, 1993). En la actualidad se conocen diversos mecanismos a través de los cuales éste polimorfismo del gen APOE podría modular el riesgo de EA y la función cerebral en el envejecimiento. Así, la variante ε4 presenta mayor ligamiento a la proteína betaamiloide en el cerebro, mayor presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares y menor actividad del enzima colina-acetil transfersa (ChAT) en el hipocampo (Polvikoski *et al.*, 1995; Poirier *et al.*, 1995). Los resultados de estos trabajos indican que el efecto del alelo ε4 es dosis-dependiente, es decir, las personas homocigotas (genotipo APOE ε4/ε4) presentan los cambios cerebrales de forma más acusada que los heterocigotos (genotipos APOE ε4/ε3 y ε4/ε2). Además, el alelo e4 se ha visto relacionado con arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular (Davignon et a., 1988), y se ha encontrado que los efectos negativos sobre la función cognitiva asociados a una alta presión sistólica son más acusados entre los portadores del alelo (Peila *et al.*, 2001). Estos datos refuerzan el papel del gen del APOE como principal factor de riesgo genético en la hipótesis vascular de la patogénesis de la EA (Panza *et al.*, 2004). Parece que un efecto principal del alelo ε4 es avanzar la edad de aparición de la EA, especialmente en personas homocigotas (Khachaturian et al., 2004). Evolutivamente, se ha hipote-

tizado que la alta frecuencia alta del alelo a nivel poblacional podría estar relacionada en parte a su propiedad protectora ante las consecuencias físicas y cognitivas de la diarrea severa en niños (Oriá et al., 2007).

Tras la confirmación sistemática y establecida a partir del 1993 del alelo ε4 como factor de riesgo para la EA, y debido al efecto potencialmente ubicuo de esta apolipoproteína sobre la función el sistema nervioso, se emprendieron numerosos proyectos de investigación desde diferentes laboratorios de todo el mundo investigando el posible efecto de esta variante genética en diversas condiciones que implican afectación cognitiva, incluyendo por ejemplo, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la patología cardio y cerebrovascular, así como la asociación con los efectos negativos de los traumatismos craneoencefálicos (Ariza et al. 2006; Bennet et al., 2007; Burwick et al., 2006; Xu et al., 2006; Huang et al., 2006; Sudlow et al., 2006). En la mayoría de los casos existen resultados contradictorios con asociaciones positivas y negativas en función del trabajo. En general, no obstante, los estudios metanalíticos recientes o datos derivados de estudios con grandes muestras poblacionales indican que el alelo ε4 de la *APOE* implica sólo un efecto marginal o ningún efecto en absoluto sobre la mayoría de estas condiciones, exceptuando quizás los casos en los que existe un componente de demencia intrínseco a la enfermedad como el caso de la enfermedad de Parkinson con demencia.

Una línea de investigación de especial interés ha sido el estudio del posible efecto de la APOE sobre la función cognitiva en humanos sanos. El hallazgo más robusto generado a partir de estos trabajos es la relación entre la presencia del alelo ε4 y un bajo rendimiento en pruebas de memoria declarativa en población de edad avanzada, sugiriendo una afectación de las estructuras del lóbulo temporal medial implicadas en este proceso cognitivo en portadores, aspecto que se ha confirmado por estudios de RM. Sin embargo, en un estudio de nuestro equipo observamos que el efecto de esta variante genética también parece extenderse a otros sistemas de memoria no delcarativos como la memoria prodecimental. Así, en este trabajo evidenciamos que el grupo de personas portadoras presentaba un rendimiento muy inferior en una prueba de este tipo de memoria (repeticiones de la Torre de Hanoi) que había sido realizado una semana antes; es decir, existía un déficit en la consolidación de esta memoria, aspecto que relacionamos con una posible disfunción del sistema colinérgico fronto-estriado (Bartrés-Faz et al., 1999). Datos metanálíticos analizando la evidencia científica disponible han confirmado una relación entre la presencia del alelo ε4 y la afectación de otros dominios cognitivos como la función ejecutiva, además de la memoria, aunque los resultados si bien significativos, son de poca magnitud. Para estas funciones habría un efecto dosis-dependiente, con una mayor afectación en el caso de los homocigotos ε4/ε4 respecto a los heterocigotos (Small et al., 2004). En contraposición a estos resultados, los portadores del alelo ε2 presentarían un mejor rendi-

miento cognitivo global (Small et al., 2004). De hecho parece que este alelo podría ser un factor genético protector para la función intelectual en la edad adulta, relacionándose con un mejor rendimiento en pruebas de memoria en comparación con las otras variantes (Bartrés-Faz et al., 1999; Deary et al., 2004) y un menor declive cognitivo con el paso del tiempo en portadores de éste alelo (Helkala et al., 1996).

Aunque la relación entre el alelo ε4 y una menor función en memoria es un hallazgo repetidamente replicado en población adulta, especialmente en los casos donde ya existe una afectación cognitiva de base, debe considerarse de forma importante la interacción de esta variable genética con la variable edad. Por ejemplo, el efecto del gen sobre la función intelectual es insignificante en niños, e incluso existe evidencia reciente que indica que en el caso de las personas jóvenes-adultas, la presencia del alelo se relaciona con una mejor función en pruebas de memoria episódica (Mondadori et al., 2007). Por su parte, en edades muy avanzadas, el efecto del alelo ε4 parece no ser significativo (Bathum et al., 2006). Probablemente, la falta de asociación entre la APOE y la función cognitiva en edades superiores a 80-90 años refleja el conocimiento que el riesgo inducido por el alelo ε4 sobre el riesgo de tener EA es máximo sobre los 70 años y tiene poco efecto en edades más avanzadas. En este sentido, en las personas portadoras que han superado este umbral de edad sin manifestar la enfermedad, el efecto del alelo se vería reducido. De hecho existen evidencias de que la interacción entre el alelo ε4 y la función mnésica se podría revertir después de los 80 años, siéndo los portadores de esta variante los que presentarían mejor rendimiento (Small et al., 1998). Este aspecto plantea la pregunta de si en los estudios investigando la asociación entre la APOE y el rendimiento cognitivo en el rango de edades aproximado de 50-80 años se puede haber sobreestimado el impacto de esta variante genética por la inclusión de un porcentaje de sujetos en estadíos preclínicos de EA. De hecho existe evidencia reciente de una muestra grande (más de 2.000 casos) de personas entre 60 y 64 años que ha excluido los casos sospechosos de inicio de demencia donde no se ha podido encontrar ningún efecto ni en memoria ni en velocidad de procesamiento de la información (Jorm et al., 2007). Sin emabrgo, en el trabajo metanalítico de Small y colaboradores (2004) reuniendo a más de 5.000 personas sin afectación cognitiva portadoras del alelo ε4 se observó un efecto para la memoria y la función ejecutiva que si bien era menor a medida que avanzaba la edad de los participantes desde los 40 a los 90 años, no era significativamente diferente entre las distintas edades. Finalmente, aunque existen otros polimorfismos del gen APOE, especialmente en la región promotora que han sido relacionados con un riesgo aumentado de EA, éstos han sido poco o nada investigados en relación a la función cognitiva en pacientes sin demencia. En este sentido, por ejemplo se sabe que el alelo A del polimorfismo -491A/T de la región promotora del gen se encuentra sobrerepresentado en pacientes con quejas de pérdida de memoria (Laws et al., 2002), aunque no exis-

ten estudios neuropsicológicos para determinar su posible efecto sobre funciones cognitivas concretas.

En resumen, después de haber repasado los hallazgos principales de la literatura respecto a la asociación del gen de la APOE y la función cognitiva en el envejecimiento, podemos destacar a modo de conclusión:

- Existe un efecto modesto aunque significativo en relación a la asociación de la presencia del alelo ε4 de la APOE y un menor rendimiento cognitivo. Este efecto es más marcado para las personas homocigotas y para la función de memoria episodica, aunque también se extiende a pruebas de memoria de trabajo, función ejecutiva y atención.
- El efecto de la APOE sobre la función intelectual es claro en el grupo de personas con una alteración cognitiva de base y es menor aunque significativo en el grupo de personas sanas.
- El alelo ε2 parece asociarse con un mejor rendimiento cognitivo y una mayor protección de la función intelectual con el paso del tiempo. Sin embargo, debido a la baja prevalencia de esta variante existen pocos trabajos con muestras grandes publicados hasta el momento.
- El efecto negativo del alelo ε4 sobre el rendimiento cognitivo no se observa entre las personas jóvenes o niños y se encuentra atenuado en el otro extremo de la franja de edad, es decir en edades muy avanzadas. De hecho existen evidencias de un efecto inverso en persones jóvenes y mayores de 80 años (mejor rendimiento en memoria para los portadores de la variante) aunque estos datos precisan de ser replicados en futuros estudios.

Como se ha comentado más arriba, actualmente existe cierta información acerca de cómo los efectos de éstos genes interaccionan con factores ambientales resultando en una modulación de las funciones cognitivas en la edad avanzada. En este sentido por ejemplo, se ha observado que existe una mayor sensibilidad a los efectos ambientales relacionados con el estado de ánimo depresivo sobre las puntuaciones en memoria semántica en pares de gemelos monocigotos no portadores de las variantes de riesgo para *APOE* y *ESR1*. Estos datos sugieren que los portadores de riesgo para estas variantes son menos sensibles a los efectos tanto deletéreos como positivos ambientales de tipo no compartido que pueden modular la función mnésica en edades avanzadas (Reynolds et al., 2007). Resulta obvio que estos resultados no deben contemplarse como evidencias determinísticas de que portadores de variantes de riesgo puedan responder menos a modulaciones ambientales, sugiriendo un menor interés en cuanto a la participación en sesiones de la rehabilitación o psicoestimulación cognitiva, sino simplemente sugieren que el número de factores ambientales a los cuales pueden responder se encuentra reducido.

Tras el polimorfismo de la APOE comentado arriba, la segunda variación genética más investigada en relación a los aspectos de memoria o aprendizaje en humanos es el polimorfismo *Val66Met* en el gen del factor de crecimiento nervioso derivado del cerebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF*). La BDNF es una neurotropina relacionada la plasticidad sináptica en aspectos como la potenciación a largo plazo, así como con cambios morfológicos en dendrítas, fenomenos que se consideran críticos para este tipo de procesos cognitivos. En estudios con ratas se ha observado además que el *BNDF* se expresa de forma selectiva en regiones del lóbulo temporal medial durante la realización de tareas de memoria episódica. En humanos, existe un polimorfismo del codon 66 (Val66→Met) del gen *BNDF* que a nivel neuroquímico se ha asociado con una afectación del trafico de la proteína a nivel intracelular existiendo menos presencia de la proteína en las neuritas durante la potenciación a largo plazo. Este aspecto molecular podría explicar los distintos distintos hallazgos de neuroimagen incluyendo, volúmenes hipocampales reducidos para los portadores de este alelo, cambios neuroquímicos evidenciados con espectroscopía por RM así como patrones de activación cerebrales por RM funcional durante el procesamiento cognitivo característicos (ver siguiente apartado 'Genética y Neuroimagen').

Neuropsicológicamente, Egan y colaboradores (2003), fueron los primeros en evidenciar un efecto negativo de la presencia del alelo *Met* de éste polimorfismo en la prueba de memoria lógica (recordar dos historias). Este efecto se observó tanto en sujetos sanos, como en pacientes con esquizofrenia y en sus familiares, aunque no se encontró para la prueva del test de aprendizaje verbal de California (*California Verbal Learning Test*), quizás debido a que ésta implica un componente más prefrontal, probablemente reduciendo la relevancia del peso del hipocampo. La relación entre el alelo *Met* y un peor rendimiento en pruebas de aprendizaje/memoria de tipo declarativo ha sido replicado posteriormente por grupos independientes (ej. Dempster et al. 2005). Concretamente, los procesos más directamente relacionados con las estructuras del lóbulo temporal medial como la adquisición de nuevo conocimiento independientemente de si la codificación es superficial o elaborada (un aspecto más dependiente del lóbulo frontal), se encuentran especialmente influidas por esta variante (Goldberg et al., 2008). Por otro lado, se ha considerado la posibilidad de que exista una influencia de este polimorfismo más general sobre la función cognitiva en determinadas poblaciones afectando pruebas de CI. En este sendido, Myiajima y colaboradores (2007) también encontraron una menor puntuación en una prueba de velocidad del procesamiento de la información en función del número de alelos *Met* en una cohorte de más de 700 personas con edades superiores a 50 años. En este sentido el enlentecimiento cognitivo pudiera ser un mecanismo que explica la relación entre este polimorfismo y el CI. Sin embargo, la relación entre el rendimiento cognitivo general y la variación (Val66Met) del gen *BNDF* no ha podido ser replicada de forma convincente. De

hecho, resultados de otros trabajos obtenidos incluyendo 893 personas de edad avanzada evidenciaron que el alelo *Met* se asociaba con una *mejor* capacidad de razonamiento verbal, función que se encuentra estrechamente relacionada con pruebas de rendimiento cognitivo general como las matrizes progresivas de Raven (Harris et al. 2006). De forma similar, aunque este polimorfimsmo también se ha relacionado con aspectos como la memoria de trabajo, existen resultados inconsistentes con otros estudios que no han consegudio identificar un efecto en esta función (Egan et al. 2003), incluso con análisis de muestras que permiten un alto poder estadístico para detectar una asociación (Hansell et al., 2006).

La lista de genes con variaciones a nivel poblacional relacionadas con los procesos de aprendizaje/memoria en humanos ha crecido de forma exponencial en los últimos años. En la tabla 2 se presentan algunos de los trabajos recientes más relevantes en este sentido. Como puede observarse algunos de los estudios más destacados incluyen determinados aspectos metodológicos que van a proporcionar datos únicos relacionando los aspectos genéticos con la función del cerebro. Este nuevo enfoque metodológico que va a imperar en los trabajos futuros incluye 1) confirmar el efecto encontrado en cohortes independientes, 2) no restringirse al análisis de una única variación genética sino de múltiples SNPs, a veces realizando un barrido importante del genoma (ej. >500.000 SNPs) y 3) el impacto de las variaciones genéticas estudiadas no se restringe a estudiar sus efectos en las funciones cognitivas investigadas sinó que de forma cada vez más frecuente se incluyen datos de 'fenotipos biológicos intermedios' entre la genética y el rendimiento en memoria como puede ser información acerca de la transcripción del gen en determinadas áreas cerebrales y/o resultados acerca de la modulación de las variantes genéticas sobre la función cerebral, media mediante técnicas de neuroimagen funcional (por ejemplo ver Huentelman et al. 2007).

1.3.3. Genes y funciones frontales

En neuropsicología, entendemos como funciones frontales (también denominadas funciones 'ejecutivas' en algunos textos, aunque éstas són en realidad sólo un tipo de funciones frontales) a aquellas áreas de funcionamiento cognitivo que dependen de forma crítica del correcto funcionamiento de las regiones anteriores del encéfalo, en concreto de la región prefrontal, tanto en su parte dorsolateral como en la superfície medial del encéfalo, así como de las conexiones entre estas regiones y otras áreas corticales (ej. parietales) y subcorticales (ej. ganglios de la base). Entre este tipo de funciones podemos incluir medidas de planificación, inhibición, diversos aspectos atencionales, resupestas ante conflictos, fluidez verbal o memoria de trabajo (habilidad para retener y manipular información verbal, visuoespacial o de otro tipo durante un periodo breve de tiempo (Baddeley, 1992)), entre otras .

Tabla 2. Estudios recientes que han comunicado una asociación entre variaciones genéticas específicas y medidas de memoria / aprendizaje en humanos.

Estudio	Variante genética	Efectos	Muestra estudiada
de Quervain et al. 2003	Variación (His/Tyr) del receptor serotorinérgico 5-HT2a, distribuidos en la corteza prefrontal y en el hipocampo	Los sujetos heterocigotos (His/Tyr) presentan peor rendimiento en una prueba de memoria verbal a los 5 minutos y 24 horas después del aprendizaje, indicando un déficit en la consolidación de la información	2 cohortes independientes en función del nivel educativo (con y sin estudios universitarios) 243 y 119 personas jóvenes respecivamente (edad media: 22 años)
Papassotiropoulos et al., 2005	Polimorfismo Met129*Val* en una región no codificante del gen de la proteína priónica (PRNP)	Los homocigotos para el genotipo VV de este polimorfismo evocan un 17% menos de palabras de una prueba de memoria verbal, 24 horas más tarde de haberlas aprendido, sugiriendo un déficit en la consolidación de la memoria	(ver de Quervain et al. 2003)
de Quervain et al. 2006	Estudio de variaciones en genes implicados en la memoria a corto y a largo plazo: genes para los receptores NMDA, receptores glutamatérgicos, de la adenilciclasa, de la calmodulina-kinasa II, y de la protein-kinasa C	El perfil genético individual (ej. número de variaciones 'positivas' para el rendimiento en memoria) para estas variaciones genéticas se asocia con el rendimiento en una prueba de memoria episódica y con del hipocampo y el giro parahipocampal medido mediante RM funcional	336 personas son evaluadas con una prueba de aprendizaje/memoria verbal y 32 de estos individuos se estudian con RM funcional durante una tarea de aprendizaje
Papassotiropoulos et al. 2006	Un SNP consistente en una substitución T→C en el gen la región intrópnica del gen KIBRA, el cual codifica para una proteína neuronal	Los portadores del alelo T presentan mejor rendimiento en pruebas de memoria verbal pero no en otro tipo de funciones (atención, memoria de trabajo y concentración). Estos individuos presentan menores activaciones en el hipocampo ante una tarea de memoria, sugiriendo un procesamiento neural más eficiente	Se realiza un barrido de >500.000 SNPs en una cohorte de 341 individuos estratificados según su puntuación en una prueba de memoria verbal. Los resultados se replican en dos poblaciones independientes de 261 y 424 individuos

SNP= polimorfismo de nucleótido único.

Tabla 2 (*Continuación*). Estudios recientes que han comunicado una asociación entre variaciones genéticas específicas y medidas de memoria / aprendizaje en humanos.

Estudio	Variante genética	Efectos	Muestra estudiada
de Quervain et al. 2007	Deleción en el gen *a*2b-adrenoceptor que resulta en una alteración de la función del receptor (la antagonización farmacológica de este receptor se relaciona con una mayor potenciación de la memoria relacionada con aspectos emocionales)	En el estudio con sujetos sanos, se presentan fotografías sin carga emocional, con carga positiva y con carga negativa y se testa el recuerdo libre tras 10 minutos. Los portadores de la deleción presentan un mayor recuerdo de las fotografías con carga emocional. En el caso de los refugiados, los portadores de la variante indican mayores re-experiencias de las situaciones traumáticas cuando se confrontan a fotografías relacionadas. Los datos sugieren que la deleción puede actuar como una pérdida de función del receptor	435 sujetos sanos (mediana edad: 21 años) y 202 personas que habían sido refugiados de guerra (mediana edad: 34 años), 133 de ellos con diagnóstico de estrés postraumatico
O'Hara et al. 2007	Inserción de 44 pares de bases (alelo largo) o deleción (alelo corto) en el gen transportador de la serotonina (5-HTT) que tiene un efecto en su transcripción (alelo corto, menor transcrpción)	Los portadores del alelo corto presentan peor rendimiento en una prueba de memoria verbal, aspecto que parece relacionarse con niveles elevados de cortisol al despertar para los portadores de esta variante	154 personas de edad avanzada (edad media: 71 años) sin diagnóstico médico
Seshadri et al. 2007	SNPs en el gen SORL1 (o región adyacente), un receptor de APOE implicado en el transporte de proteínas transmembrana (como la proteína precursora amiloide) y previamente identificado como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer	Las variantes de SORL1 identificadas se asocian con el rendimiento en una prueba de razonamiento abstracto	705 personas de edad avanzada (edad media: 62 años) sin demencia ni alteración clínica cerebrovascular. Barrido de 100.000 SNPs

Tabla 2 (*Continuación*). Estudios recientes que han comunicado una asociación entre variaciones genéticas específicas y medidas de memoria / aprendizaje en humanos.

Estudio	Variante genética	Efectos	Muestra estudiada
Huentelman et al. 2007	SNPs rs4908449 CÆTen la región intróncia del gen CAMTA1 (calmodulin-binding transcription activator 1), un factor de transcripción asociado al sistema de calmodulina-kinasas	La variante genética se asocia con la expresión del gen el lóbulo temporal medial. El alelo T de esta variante se asocia con un peor rendimiento en una prueba de memoria episódica (verbal y visual) y mayor activación (indicando un procesamiento menos efectivo, mayor 'sobreesfuerzo') del hipocampo, medida con RM funcional	Dos cohortes independientes en la primera (n=341) se realiza un barrido de >500.000 SNPs y se identifican variantes del CAMTA1 relacionadas con un rendimiento diferencial en una prueba de memoria. En la segunda cohorte se estudian 97 SNPs de la región encontrada en la primera cohorte, hallando un efecto principal para el SNP rs4908449 C→T

La variante genética más estudiada en cuanto a la modulación de las funciones propias del lóbulo frontal en humanos es el polimorfimso *Val108/158Met* del enzima catechol-o-methyltransferasa (COMT). El enzima COMT, está implicado en la degradación de la dopamina (DA) y el alelo *Met* de esta variante se asocia con una baja actividad del enzima mientras que el alelo *Val* resulta en una enzima con alta actividad y consecuentemente menores niveles de dopamina. Dada la importancia de la COMT en la determinación de los niveles de DA en la corteza prefrontal, diversos trabajos evaluaron el efecto de este genotipo sobre las funciones propias de esta región. Del conjunto de estos estudios puede concluirse que existe suficiente evidencia para establecer que el alelo asociado a una mayor disponibilidad del neurotransmisor (*Met*) se relaciona con una mejor función en este tipo de tareas. Por ejemplo, Rosa y colaboradores (2004) hallaron una mejor ejecución y un menor número de errores perseverativos un mejor rendimiento en función del número de alelos *Met* en la prueba del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, una prueba que evalúla la categorización y flexibilidad mentales), en sujetos sanos pero no en sus familiares esquizofrénicos afectados. Por su parte, Bruder y colaboradores (2005) encontraron que los sujetos homozigotos para el alelo *Met* obtenían un rendimiento significativamente superior a los heterozigotos y homocigotos del alelo *Val* en la prueba de 'numeros y letras' del WAIS (una prueba que incluye un componente de memoria de trabajo) así como en el WCST. Cabe destacar que de los distintos estudios realizados, el porcentage de la varianza que este polimorfismo explica en el rendimiento de la prueba WCST se cree

que es entorno al 4%. Por su parte, De Frías y colaboradores (2005) evaluaron el impacto de este polimorfismo en distintas funciones propias del lóbulo frontal como la fluencia verbal, una tarea de memoria de trabajo y la Torre de Hanoi (prueba de planificación). Estos autores observaron que los sujetos portadores del alelo *Val* presentavan un rendimiento inferior en las funciones ejecutivas que los sujetos homozigotos para el alelo *Met*, presentando además un mayor deterioro al cabo de 5 años, en la segunda evaluación, mientras que los heterozigotos y homozigotos *Met* mantenían su nivel de ejecución. Por otro lado Diaz-Asper y colaboradores (2008) observaron tanto en pacientes con esquizofrenia como entre sus hermanos sanos o sujetos controles un peor rendimiento en una prueba de atención sostenida (1-back) para los homozigotos del alelo *Val*. El efecto positivo dosis dependiente del alelo *Met* también se ha observado en un estudio que incluye una gran muestra de niños de sexo masculino de edades comprendidas entre los 8 y los 10 años (Barnett et al., 2007). En este caso, existe una mejora en el rendimiento en una prueba de memoria de trabajo y otra prueba de atención dividida a medida que aumenta el número de alelos *Met*, efecto que era más marcado cuando se consideraban los niños en edad puberal respecto a los prepúberes, sugiriendo una relación entre la expresión del gen y la maduración de la corteza prefrontal. Otros estudios sin embargo no han encontrado una asociación clara (Ho et al. 2005), aunque estos resultados podrían explicarse por ejemplo por una distinta susceptibilidad a los efectos del polimorfismo en relación a la disponibilidad del neurotransmisor en diferentes edades, siendo más difícil encontrar este efecto en edades más avanzadas donde cualquier reducción en la función dopaminérgica debida a un mayor catabolismo asociado al alelo *Val* tendría un impacto mayor ya sobre un sistema dopaminérgico alterado.

Finalmente, el polimorfismo de la *Val108/158Met* COMT parece interactuar con otras variaciones que regulan la transmisión del sistema dopaminérgico. En este sentido, recientemente se ha evidenciado un efecto positivo para el genotipo C/C de un plolimorfismo en el gen del receptor D2 dopaminérgico (C957T DRD2) durante una prueba de memoria de trabajo. Este efecto se veía reforzado cuando en el análisis se incluía la información acerca del genotipo *Val108/158Met* COMT (Xu et al., 2007). Este polimorfismo del receptor D2 no es el único relacionado con el rendimiento neuropsicológico en tareas relacionadas con el funcionamiento de los lóbulos frontales (véase por ejemplo el trabajo de Zhang y colaboradores, 2007). Por otro lado, en un estudio de nuestro grupo sobre personas de edad avanzada con problemas de memoria hallamos que los portadores del alelo A1 del polimorfismo *Taq1* del *DRD2* (alelos A1 y A2), presentaban un mejor rendimiento no en una tarea de tipo frontal pero sí en una prueba de memoria declarativa (prueba de parendizaje auditivo verbal de Rey, Bartrés-Faz et al., 2002). Otros autores han comunicado recientemente que una variación genética en el receptor D_3 del sistema DA también ha sido relacionada con la función eje-

cutiva en población asiática, particularmente con los errores perseverativos en la prueba WCST (Lane et al., 2008). Finalmente, Froehlich y colaboradores (2007) han estudiado la interacción entre los niveles de plomo en sangre y el género y el efecto de un polimorfismo del receptor DRD4 (el alelo correspondiente a 7 repeticiones en un segmento de repetición (VNRT) en el exon III de éste gen) en la función ejecutiva en niños. En trabajos anteriores, se había observado que los niveles elevados de plomo en sangre se asociaban con una afectación de este tipo de funciones cognitivas, efecto que parecía ser especialmente marcado en el sexo masculino. De forma similar, la variante genética investigada también se asociaba con un peor rendimiento en pruebas frontales (en este caso a través de su asociación con el déficit de atención con hiperactividad). En este trabajo, los investigadores observaron que los niveles elevados de plomo se relacionaban con alteración en pruebas como la memoria de trabajo espacial o la planificación, especialmente entre los niños no portadores de la variante genética. Sin embargo, aunque los portadores de la variante rendían peor cuando los niveles de plomo eran bajos, cuando se consideraban los individuos con mayores niveles de plomo en sangre el efecto era inverso, presentando los portadores de éste alelo menores niveles de afectación cognitiva. En la línea de algunos trabajos comentados más arriba, estos datos son relevantes porque ofrecen una nueva evidencia concreta de que una variante genética puede modular distintamente la función cognitiva en función del ambiente que estemos considerando.

Aunque el sistema dopaminérgico reviste de una especial importancia en relación a las funciones frontales/ejecutivas, polimorfismos en genes que codifican para receptores o enzimas de otros sistemas de neurotransmisores también se han relacionado recientemente con variaciones en pruebas neuropsicológicas que evalúan estas áreas cognitivas. En este sentido, Strobel y colaboradores han estudiado dos polimorfismos del sistema serotorinérgico; uno (*G-T03T*) en la región promotora del gen que codifica para el enzima triptofano hidrolasa 2 y otro el de la proteína transportadora de serotonina (SET, alelo largo 's' y alelo corto 'l') previamente ralacionado con el funcionamiento cerebral (ver siguiente apartado 'Genética y Neuroimagen'). Aunque estas variaciones genéticas se habían estudiado fundamentalmente en el contexto de los trastornos del estado de ánimo o en relación con caracerísticas de personalidad, encontrando asociación con aspectos como 'evitación del daño' o 'neuroticismo, en su trabajo, estos investigadores investigaron si estas variantes se relacionaban con el rendimiento en una tarea cognitiva de atención sostenida (consistente en responder apretando un botón una letra 'A' si se presentaba seguida de una letra 'X' pero no cuando seguía de una letra 'Y'). Aunque los resultados no fueron claros para el polimorfismo del *SET*, los datos indicaron que los portadores del alelo *T* para el polimorfismo *G-T03T* presentaban un mejor rendimiento y menor variabilidad en el tiempo de reacción respecto a los no portadores. Resultados similares habían sido

comunicados anteriormente durante la realización de una tarea de control atencional (Reuter et al., 2007). Los datos de Strobel y colaboración, son de interés porque parecen indicar un efecto pleiotrópico antagònico para esta variante genética, con una relación negativa con un rasgo de personalidad (los portadores del alelo T presentaban en otros trabajos niveles más elevados de neuroticismo) y un efecto positivo en el caso de la función cognitiva. El efecto de las variaciones genéticas del sistema SE sobre la función cognitiva pueden implicar más componentes todavía por estuidiar, por ejemplo, Lane y colaboradores (2008) hallan una relación entre variantes genéticas de los receptores SE 5-HT_{2A} y 5-HT_{6} y el número de errores perseverativos en la tarea del WCST.

2. Genética y neuroimagen

2. 1. Introducción

En el presente capítulo se exponen algunos de los principales trabajos que han investigado la relación entre aspectos genéticos y medidas de neuroimagen estructural y funcional en humanos. La investigación acerca de cómo los factores genéticos en interacción con los ambientales modulan la función y estructura cerebral representa uno de los campos más apasionantes y a su vez complejos de la investigación en neurociencia. El estudio de los genes implicados en el neurodesarrollo (ej. Evans et al. 2005; Mekel-Borbov et al. 2005) debería ser una línea de investigación principal en este campo, aunque todavía ha sido poco explotada. En este sentido, la mayoría de publicaciones se centran en la investigación de organismos adultos y han aprovechado las técnicas de neuroimagen, en especial la resonancia magnética (RM), la cual permite una alta resolución espacial, capaz de detectar pequeñas variaciones morfológicas cerebrales. Funcionalmente como veremos, se ha empleado la tomografía por emisión de positrones (TEP) y RM funcional (RMf) que permiten, especialmente en el caso de la RMf, investigar con gran versatilidad el cerebro mientras se está procesando información cognitiva, detectando cambios hemodinámicos o metabólicos en determinadas regiones o redes cerebrales que reflejan el funcionamiento neuronal subyacente. Como se verá, estos estudios han sido de capital importancia para comprender mejor la fisiopatología de determinadas condiciones como por ejemplo los estadios iniciales de demencia en el envejecimiento, la esquizofrenia, u otras, pudiendo conocerse por ejemplo cómo los cerebros de personas con determinadas variantes genéticas procesan la información de forma distinta y sentando las bases para posibles intervenciones diferenciales a nivel psicológico y/o farmacológico en el futuro. Desde un punto de vista teórico, la información proporcionada por la neuroimagen puede considerarse un *endofenotipo biológico quantitativo*, es decir, un fenotipo que se encontraría a medio camino entre la genética y por ejemplo, una determinada categoría diagnóstica. En este sentido el estudio de endofenotipos resulta útil ya que probablemente son más cercanos a la variación genética que una clasificación de los individuos cualitativa en términos de afectado / no afectado (Glahn et al., 2007).

2.2. Estudios de gemelos

2.2.1. Neuroimagen estructural

Se han publicado diversos estudios investigando la influencia de los factores genéticos en la morfología del cerebro en humanos basados en la información de agregaciones familiares, siendo los más informativos los estudios de comparación de gemelos con diferente carga genética (dicigotos (DZ) vs monocigotos (MZ)). Por ejemplo, existen datos que sugieren una alta heredabilidad (0.9) (reflejando mayores correlaciones para gemelos idénticos que para gemelos no idénticos) para el volumen cerebral global (Bartley y cols, 1997). Otros trabajos sugieren que la influencia de las diferencias genéticas en la estructura cerebral no es uniforme para todo el cerebro. Así, comparando gemelos de edad avanzada se observó que la heredabilidad del cuerpo calloso o del volumen intracraneal total parece ser mayor que la del hipocampo o los ventrículos laterales (Sullivan et al., 2001), la morfología de los cuales parece relacionarse de forma escasa o nula con los factores genéticos (Baaré et al., 2001). Por otro lado, la heredabiliad de las fibras de la parte posterior (*splenium*) es mayor que la de las fibras de la parte anterior (*genu*), las cuales reflejarían un mayor peso de las influencias ambientales (Pfefferbaum et al., 2001). Lesiones cerebrales típicas de la edad como las hiperintensidades de la sustancia blanca observados de forma frecuente en el envejecimiennto y relacionados con una etiología de tipo vascular también se encuentran fuertemente moduladas genéticamente con índices de heredabilidad estimados entre el 73 y el 92% (Carmelli et al., 1998). La relativamente baja heredabilidad del hipocampo (0.4 en el estudio de Sullivan y colaboradores, 2001) representa un dato interesante puesto que estaría indicando que se trata de una estructura altamente plástica, fácilmente moldeable por los factores ambientales como por ejemplo la experiencia (es crítica para el aprendizaje), o los niveles de cortisol.

Estudios más recientes de neuroimagen estructural empleando técnicas para el análisis automatizado de la morfología cerebral han permitido analizar regiones y subregiones específicas tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris en relación al grado de heredabilidad que presentan. Quizás el trabajo más relevante en este sentido es el de Thompson y colaboradores (2001) comparando los mapas corticales de densidad de sustancia gris entre 10 parejas de gemelos DZ y 10 parejas de gemelos MZ. En este estudio se observó una estrecha similitud entre diversas regiones corticales en los gemelos MZ, especialmente en áreas de la corteza prefrontal y las implicadas en el procesamiento del lenguaje (área de Broca y de Wernicke). En el caso de los gemelos DZ existía mayor similitud en cuanto a la densidad de sustancia gris en regiones temporo-occipitales pero no así en frontales en comparacion con sujetos sin ningún tipo de parentesco. En su conjunto estos datos reflejan una alta influencia de los factores

genéticos sobre la morfología de la neocorteza, especialmente para las regiones fronto-temporales. Posteriormente Hulshoff Pol y colaboradores (2006) han estudiado mediante técnicas de análisis de RM automatizado la influencia de los factores genéticos sobre la estructura regional cerebral tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca en 54 gemelos monozigotos y 58 gemelos dizigotos. En este estudio corroboraron los resultados anteriores de Thompson y colaboradores (2001) en cuanto a una alta heredabilidad calculada para regiones de la corteza prefrontal, extendiendose además a otras áreas occipitales y del cingulado posterior así como a la amígdala y el giro parahipocampal. En cuanto a la sustancia blanca, la influencia genética más destacable se encontraba en el fascículo occipitofrontal superior, un tracto cortico-cortical que como su nombre indica conecta regiones prefrontales con áreas posteriores así como la corteza frontal con áreas límbicas y paralímbicas asociativas. En este trabajo también se puso de manifiesto que el ambiente no compartido tenia una influencia en la morfología de determinadas estructuras como las regiones que bordean los ventrículos laterales, incluyendo el tálamo, hiopotálamo así como la corteza frontal inferior, medial

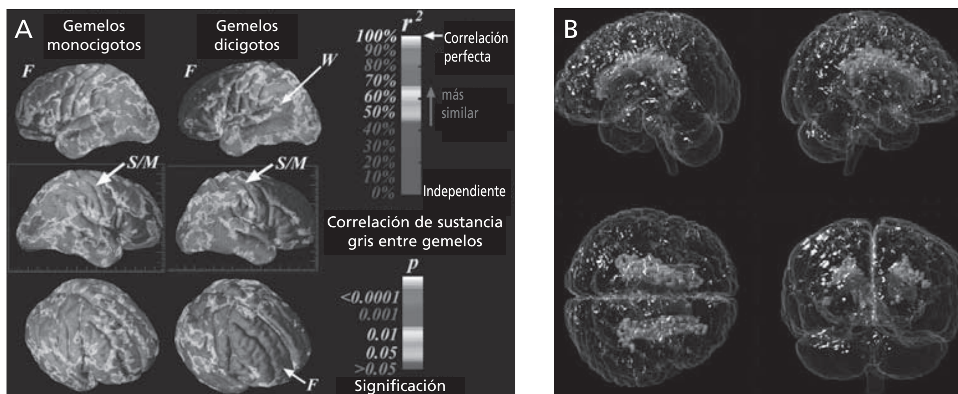


Figura 2.

a). Regiones de la neocorteza (en gris oscuro) donde la densidad de la sustancia gris presenta menor variabilidad en gemelos dicigotos (izquierda de la imagen) y monocigotos (derecha). Como puede observarse, en el caso de los gemelos dicigotos existen regiones de poca variabilidad en las regiones perisilvianas y temporoparietales mientras que en el caso de los monocigotos la región se expande a grandes áreas de la neocorteza incluyendo la corteza prefrontal, sensoriomotora y las regiones linguísticas posteriores, indicando una mayor similitud en cuanto a la densidad cortical cerebral en este tipo de gemelos.

b). Representación tridimensional de densidades de sustancia blanca (en tono gris claro) correspondiente a regiones del fascículo occipitofrontal superior (anatómicamente dibujado en verde, por encima de los ventrículos laterales en azul) que muestran una fuerte influencia de los factores genéticos. Fuente: Hulshoff Pol et al. *Journal of Neuroscience*, october 4, 2006, 26(40): 10235-10242.

e inferior temporales y los giros lingual y cingulado, así como en el cuerpo calloso, la cápsula interna el tracto óptico y la vía corticoespinal para la sustancia blanca. Finalmente, los autores de este estudio indicaron que existía un posible efecto genético compartido para las variaciones en las pruebas de cociente intelectual y las variaciones en la morfología de determinadas regiones cerebrales incluyendo la corteza frontal medial, la occipital, el giro parahipocampal derecho y el fascículo occipitofrontal superior. En conjunto los datos del trabajo de Thompson y colaboradores (2001) y de Hulshoff Pol y colaboradores (2006) demuestran que una vez controlados los efectos genéticos sobre la morfología cerebral global, existen áreas específicas de sustancia gris i sustancia blanca que muestran una fuerte influencia de la herencia en humanos.

2.2.2. Neuroimagen funcional

Con el uso generalizado de las técnicas de neuroimagen funcional, los investigadores empezaron a preguntarse si los patrones de actividad cerebral ante el procesamiento de estímulos es más similar entre gemelos MZ respecto a DZ, indicando en este caso una influencia destacable de aspectos genéticos en la función cerebral. Evidencias apoyando esta influencia han sido comunicadas recientemente. Por ejemplo, Polk y colaboradores (2007), utilizando la RMf evidenciaron una alta similitud entre los patrones de activación cerebral en regiones visuales asociativas entre MZ en comparación con DZ ante determinados estímulos como caras o casas aunque con menores diferencias entre MZ y DZ para otro tipo de etsímulos como la visualización de pseudopalabras. En otro estudio en la misma línea empleando RMf (Mathews et al., 2007), se comparó la activación cerebral del cingulado anterior durante el procesamiento de una tarea donde se presentaban series de estímulos congruentes e incongruentes en gemelos MZ y DZ. Después de comparar los patrones de activación entre los grupos de gemelos, estos autores concluyeron que el grado de activación cerebral del cingulado anterior dorsal durante el procesamiento de este tipo de tareas tiene una heredabilidad moderada (37% de la varianza atribuible a factores genéticos)

En resumen, los pocos datos existentes obtenidos mediante la utilización de técnicas de neuroimagen funcional durante el procesamiento cognitivo en estudios de gemelos favorecen la idea que el funcionamiento cerebral está modulado por aspectos genéticos, aunque también sugieren que existe una clara influencia ambiental.

2.3. Variaciones genéticas específicas y neuroimagen

Al margen de los estudios de 'corte clásico' donde se comparan grupos de personas relacionadas genéticamente, existen al menos dos enfoques posibles (representan-

do dos extremos) para investigar el efecto de variaciones genéticas específicas en relación a la estructura o función cerebral: 1) el estudio de grandes muestras no relacionadas donde se investiga el efecto de múltiples locus de rasgos cuantitativos (QTLs del inglés *Quantitative Trait Loci*) (ej. hasta 500.000 variaciones) y 2) el estudio de pocos 'polimorfismos genéticos candidatos' es decir, con un efecto conocido o funcionales (Glahn et al., 2007). En la actualidad, los trabajos publicados se centran en investigar el efecto de polimorfismos específicos (máximo 2 o 3 polimorfismos en un mismo estudio). Aunque este nivel de análisis sólo debería emplearse cuando existe una fuerte evidencia de que el marcador o marcadores genéticos ejercen un efecto significativo, por su menor coste a todos los niveles, esta ha sido hasta la fecha la aproximación única empleada en los estudios de genética y neuroimagen en humanos.

2.3.1. Apolipoproteína E

2.3.1.1. Neuroimagen estructural

La asociación más clara de una variación genética poblacional con la estructura y función cerebral en humanos proviene de las investigaciones en el campo de la psicogeriatría. El hallazgo fundamental se estableció en 1993, cuando se probó que

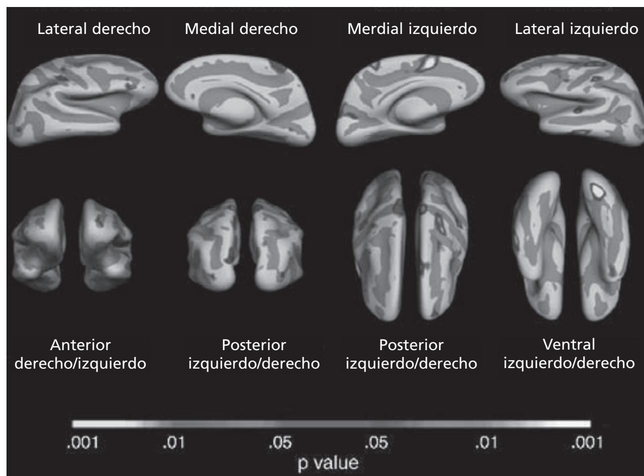


Figura 3. Regiones de la neocorteza (zonas en blanco sobre la representación de los cerebros) donde los portadores del alelo ε4 presentan una reducción del manto cortical superior a los no portadores con el transcurso de los años. Las regiones se distribuyen bilateralmente por las regiones frontal, parieto-occipital y temporal, siendo las áreas dónde se encuentran mayores diferencias el giro frontal superior y el giro lingual/fusiforme. Modificado de: Espeseth et al. *Neurobiology of Aging* 2008; 29: 329-340. Pàgina 335, (figura 4).

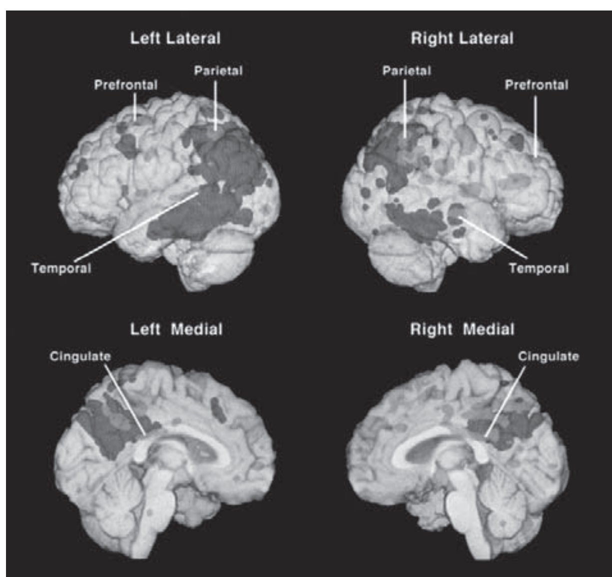


Figura 4. Regiones con un metabolismo regional cerebral de la glucosa anormalmente bajo en portadores jóvenes (edad media 29 años) del alelo ε4 de la apolipoproteína E (gris claro) en relación a las regiones hipometabólicas observadas en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer respecto a controles (gris oscuro). Como puede observarse, la extensión de las regiones hipometabólicas en los individuos portadores del alelo ε4 es mucho menor que las observadas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a controles, aunque se sitúan en áreas de la neocorteza afectadas en los estadios iniciales de la enfermedad.

Fuente: Reiman et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* - January 6, 2004 -vol. 101 - no. 1 pag 285.

el alelo ε4 de la apolipoproteína E *(APOE*) representaba un factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer (EA). A partir de ahí, estudios posteriores que indicaron que la posesión de este alelo confería un factor de riesgo también para la afectación cognitiva en el envejecimiento sin demencia, como observamos por ejemplo en un trabajo de nuestro grupo en población española (Bartrés-Faz et al., 1999). Una vez probada la influencia de esta variante sobre la actividad cognitiva, el próximo paso fue investigar si las medidas de neuroimagen podían reflejar también este efecto. Puesto que la principal afectación cognitiva asociada con esta variante genética es la memoria de tipo declarativo y puesto que una estructura crítica para esta función es el hipocampo y estructuras relacionadas, los trabajos de neuroimagen estructural se dirigieron a investigar el efecto de la APOE ε4 sobre la integridad de estas regiones. Efectivamente, pronto se observó que tanto en los propios pacientes con EA (Lehtovirta, Laakso, Frisoni y Soininen, 2000) así como en población con 'alteración

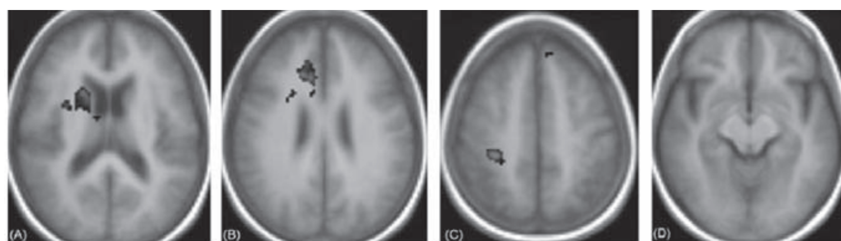


Figura 5. Análisis con resonancia magnética funcional mostrando regiones con una mayor conectividad funcional cerebral durante una prueba de aprendizaje de contenido visual entre el hipocampo (D) con el núcleo caudado (A), el cingulado anterior (B) y el lóbulo parietal superior (C) en pacientes con afectación de la memoria portadores del alelo ε4 de la apolipoproteína E respecto a no portadores. Estos datos sugieren un mayor uso de recursos neurofisiológicos por parte de los pacientes portadores de ésta variante genética.

Fuente: Bartrés-Faz et al. *Neurobiology of Aging* 2008 Nov;29(11):1644-53.

de la memoria asociada a la edad' (Soininen et al., 1995; Serra-Grabulosa et al., 2003) y con 'alteración cognitiva leve', existe una mayor atrofia del hipocampo en los pacientes portadores de esta variante (revisado en Mosconi et al., 2007), siendo este un dato robusto y ampliamente replicado en la literatura. En sujetos cognitivamente intactos también se han encontrado reducciones del lóbulo temporal medial así como frontotemporales (Wishart et al., 2006) en heterozigotos (genotipo ε3/ε4). Además, datos con nuevas técnicas de análisis de RM para medir el grosor del manto cortical indican que en personas sanas de edades comprendidas entre 48 y 75 años, aquéllas portadoras del alelo ε4 presentan una reducción del grosor del neocortex más marcado con la edad respecto los no portarodes en distintas áreas occipito-parietales, frontales, y temporales bilateralmente (figura 3). Estos datos reflejan una interacción entre un factor genético (*APOE*) y uno ambiental (edad) sugiriendo que el la forma ε4 acelera el efecto de la edad sobre la pérdida de volumen cortical, posiblemente también potenciando un proceso neurodegenerativo incipiente, ya que algunas de estas regiones se afectan típicamente en los estadios iniciales de la EA (Espeseth et al., 2008). Sin embargo, aunque estos trabajos sugieren una afectación cerebral ya en portadores (heterocigotos) del alelo ε4 sobre diversas regiones del encéfalo, datos de un estudio poblacional indican que el efecto deletéreo del sólo se observa en sujetos homocigotos en comparación con no portadores (Lemaître et al., 2005). Por tanto, debe investigarse más en la línea de conocer los mecanismos genéticos o ambientales que permiten 'el rescate' del endofenotipo en algunas series de pacientes heterocigotos. Finalmente, respecto a la sustancia blanca, estudios recientes empleando análisis de imagen por tensor de difusión, que permite estudiar la microestructura de este tejido, indican que su integridad en regiones posteriores se halla

más comprometida en potadores del alelo ε4, aspecto que probablemente refleja una afectación de las conexiones de regiones temporoparietales típicamente observadas en la EA (Persson et al., 2006). Por tanto estos datos en conjunción con las medidas de sustancia gris indican un perfil de afectación estructural cerebral similar a los estadíos iniciales de EA en personas de edad avanzada sin demencia pero portadores (especialmente homocigotos) de este alelo.

2.3.1.2. Neuroimagen funcional

Coincidiendo con los estructurales cerebrales, en el caso de los estudios de neuroimagen funcional y mediante TEP para medir el metabolismo de la glucosa, se ha observado que las personas sin demencia portadoras de este alelo presentan anormalidades parecidas a las observadas en los estadios iniciales de la EA, es decir, reducciones del metabolismo en regiones temporoparietales y del cingulado posterior (figura 4) (Small et al., 1995; Small et al., 2000). Más interesante todavía es la observación de que la presencia de este alelo afecta el metabolismo cerebral incluso en edades jóvenes (aproximadamente 30 años). Estos datos indican que el efecto de este alelo sobre el funcionamiento del cerebro podría existir de forma subclínica, décadas antes de que pueda aparecer un deterioro cognitivo o demencia (Reiman et al., 2004).

Por su lado, la resonancia magnética funcional ha permitido un mejor conocimiento del efecto de esta variante genética en la función cerebral cuando se esta procesando información cognoscitiva. En este sentido, la mayoría de trabajos coinciden en que las personas portadoras del alelo ε4 presentarían sobreactivaciones en diversas regiones corticales durante la realización de este tipo de tareas (Bookheimer et al., 2000; Smith et al., 2002; Bondi et al. 2005; Han et al., 2007). Puesto que frecuentemente estos aumentos de activación no se traducen en mejorías de la función cognitiva, estos datos parecen estar indicando la necesidad de un 'sobreesfuerzo cerebral' en los individuos portadores, es decir, la necesidad de incorporar más recursos cognitivo-cerebrales para realizar tareas cognitivas a un mismo nivel que los no portadores. En esta línea y utilizando una técnica de análisis de la fMRI que permite estudiar la conectividad entre distintas regiones cerebrales, hallamos conexiones más intensas del hipocampo con áreas corticales y subcorticales en pacientes con afectación cognitiva asociada a la edad pero sin demencia y portadores del alelo ε4 durante el aprendizaje de información visual, en relación al mismo tipo de pacientes sin este alelo (figura 5) (Bartrés-Faz et al., 2007). Estos datos refuerzan la idea de que funcionalmente, el cerebro de las personas portadoras de esta variante debe utilizar más recursos durante el procesamiento cognoscitivo. Todavía se desconoce si los mecanismos fisiológicos relacionados con este 'mayor desgaste' se relacionan con la mayor afectación cognitiva observada en edades avanzadas en estos individuos.

Aunque el caso de la *APOE* ha resultado paradigmático en el estudio de variantes genéticas asociadas a la estructura y función cerebrales, la lista de polimorfismos investigados se ha ido incrementado notablemente en los últimos años. En el campo del envejecimiento y la demencia estas variaciones podrían definir una distinta susceptibilidad al envejecimiento cerebral más o menos favorable, afectando la función y estructura del parénquima ya sea a través de un mecanismo neurodegenerativo, vascular o de otra índole (revisado en Solé-Padullés et al., 2004). Por ejemplo, en un trabajo de nuestro grupo encontramos que las personas con afectación de la memoria y portadoras del alelo A de una variación polimórfica en la región promotora gen de la *apolipoproteína C1* presentaban una reducción volumétrica bilateral significativa del hipocampo medida por RM (Serra-Grabulosa et al., 2003) así como mayores lesiones en forma de hiperintensidades en esta estructura (Bartrés-Faz et al., 2001) y reducciones en la ratio NAA/Cr (n-acetil aspartato / creatina, un marcador de integridad neuronal) en espectroscopía de hidrógeno por RM en los ganglios basales (Bartrés-Faz et al., 2002). Aunque estos hallazgos sugieren que este polimorfismo podría ejercer un efecto modulador en la estructura y función cerebral en el envejecimiento, cabe comentar que existe un fuerte desequilibrio de ligamiento entre este polimorfismo y el de la *APOE*, por lo que la mayoría de sujetos del estudio portadores de la variante A lo eran también del alelo ε4 de la *APOE*. Futuros trabajos deberían estudiar separadamente estas variaciones para determinar si realmente el gen del *APOC1* desempeña un papel en el envejecimiento cerebral más allá del *APOE* o si el efecto de la interacción es más relevante que cada uno de ellos por separado.

2.3.2. Gen BDNF

2.3.2.1. Neuroimagen estructural

La segunda variación genética humana más estudiada en relación a la función y estructura cerebral se encuentra en el gen del factor crecimiento derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*). La BDNF es una de las 4 neurotropinas conocidas en el cerebro de los mamíferos. A partir de la unión a receptores específicos, estas proteínas promueven la supervivencia celular, la potenciación a largo plazo y la plasticidad. Los niveles RNAm del gen *BDNF* aumentan en relación a la activación de los receptores NMDA del glutamato y la cascada de segundos mensajeros mediatizados por las calmodulinas kinasas y la activación de factores de transcripción como el CREB (AMP element binding protein). La modulación de la expresión del gen *BNDF* parece ser relevante en los mecanismos neurobiológicos de la memoria asociados a los receptores NMDA ya que la proteína BDNF actúa en la formación de nuevos contactos sinápticos y fortalece los ya existentes. En humanos existe un polimorfismo de

nucleótido único (SNP, de *single nucleotid polymorphism*) en la región que codifica el polipéptido inmaduro del BDNF (codon 66, *Val*66→*Met*). La variante *Met*, poco frecuente en individuos de ascendencia europea, afecta el procesamiento del polipéptido inmaduro. En animales, hallazgos en transgénicos con expresión de la variante *Met* (*Met/Met* knock-in) han evidenciado que el mecanismo asociado a la alteración estructural del hipocampo parece relacionarse con una reducción de la complejidad del árbol dendrítico. En el capítulo 'Genética y cognición en humanos' se recoge la evidencia sobre el papel modulador en el rendimiento cognitivo en humanos de este polimorfismo genético. En el caso de los estudios de neuroimagen, se ha evidenciado que en sujetos sanos portadores del alelo *Met* existe una reducción del volumen del hipocampo medido por RM respecto a los homocigotos para el alelo *Val* (Pezawas et al. 2004; Bueller et al. 2006; Frold et al., 2007). Este efecto se extiende a pacientes con esquizofrenia (Szeszko et al., 2005) y depresión mayor (Frodl et al., 2007), dos condiciones que ya de por sí se caracterizan por una afectación estructural del hipocampo. En el caso de la depresión, los hallazgos han sido interpretados en el sentido de que las personas sanas portadoras de esta variante y con menores volúmenes del hipocampo podrían estar a riesgo para desarrollar el trastorno de estado de ánimo (Frodl et al., 2007). El efecto de esta variante genética sobre la estructura cerebral también podría localizarse en la corteza prefrontal, región donde existe una abundante expresión de BDNF (Pezawas et al., 2004). Este efecto parece ser más marcado en pacientes con esquizofrenia (Ho et al., 2007), enfermedad donde existe una amplia documentación acerca de la disfunción de esta región cerebral. En esta patología además, se han hallado reducciones de otras regiones como el parahipocampo o el giro supramarginal en pacientes poradores del alelo *Met* así como un menor rendimiento en pruebas visuoespaciales (Ho et al., 2006). En la misma línea y en cuanto a los cambios estructurales cerebrales propios del envejecimiento, se ha observado que los en los portadores del alelo *Met* especialmente en el caso de las mujeres, existe una mayor atrofia de regiones frontales dorsolaterales con la edad respecto a los no portadores de esta variante (Nemoto et al., 2006). Sin embargo, en otras condiciones como la esclerosis múltiple, el efecto de las variantes *Met/Val* podría ser el inverso. En este sentido Zivanidov y colaboradores (2007) han observado un ligero pero significativo augmento del volúmen de la sustancia gris cerebral, un menor número de lesiones en la sustancia blanca, y un mejor rendimiento en una prueba de tipo ejecutivo (el test *Paced Auditory Serial Attention Test, PASAT*) en pacientes portadores del al·lelo *Met*. Resultados similares en cuanto al papel protector cognitivo del alelo *Met* fueron evidenciados en pacientes con lupus sistémico eritematoso (Oroszi et al., 2006), una condición que comparte el aspecto inflamatorio/autoinmune con la esclerosis múltiple. Estos datos sin duda evidencian la complejidad de las interacciones genes-ambiente que pueden variar según se estén considerando sujetos sanos o con diferentes patologías.

2.3.2.2. Neuroimagen funcional

Por su parte, los estudios de neuroimagen funcional en base a este polimorfismo son concordantes con los estructurales al evidenciar patrones de activación del lóbulo temporal medial anómalos en los sujetos portadores del alelo *Met* en pruebas de memoria declarativas así como en pruebas de memoria de trabajo que implican una desactivación de esta región. En el primer caso, los portadores del alelo *Met* presentan una menor activación del hipocampo posterior y parahipocampo que correlaciona con un peor rendimiento en la tarea (Hariri et al. 2003), mientras que en el segundo presentan menores desactivaciones. Este déficit de desactivación del hipocampo se acompaña de reducciones de N-acetil-aspartato (NAA) medido con espectroscopía por RM. Las medidas de NAA son un marcador de integridad neuronal, aspecto que sugiere una alteración de la integridad celular en el hipocampo en los portadores del alelo Met (Egan et al. 2003).

2.3.3. Polimorfismos del sistema dopaminérgico

2.3.3.1. Receptor D2

Otros polimorfismos con probable efecto modulador en la función y estructura cerebral incluyen variaciones genéticas en sistemas de neurotransmisores. Entre estos, el más estudiado hasta la actualidad es el sistema dopaminérgico, ya que entre todas las catecolaminas la dopamina es la más importante en cuanto a la regulación de funciones como la conducta motora (Mattay et al., 2002), las emociones (Salgado-Pineda et al., 2005), o la cognición (Williams y Goldman-Rakic, 1995; Mattay et al., 2002; Seamans y Yang, 2004). Las acciones de la DA vienen determinadas por su acción sobre los cinco tipos de receptores, divididos en dos clases principales: D1, principalmente postsinápticos (receptores D1 i D5) y D2 tanto pre como postsinapticos (receptores D2, D3 i D4). Todos estos receptores se expresan en distintas regiones del encéfalo. Las proyecciones DA sobre la corteza prefrontal ejercen un efecto modulador muy relevante sobre las funciones cognitivas suportadas por el lóbulo frontal. Por ejemplo, en los modelos con primates no humanos se observa que la neurotoxina dopaminèrgica 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina induce un síndrome que no sólo reproduce los sintomas motores de la enfermedad de Parkinson sino que también genera un amplio abanico de síntomas a nivel cognitivo como déficit persistentes en la memoria de trabajo como los presentes ya al inicio de la de esta enfermedad (Taylor et al., 1990; Cooper et al., 1991).

La relación entre la DA y la cognición también se hace evidente en el declive cognitivo presente en el envejecimiento. Con la edad existe una pérdida de receptores

D1 y D2 en el estriado, aspecto que se asocia con una reducción de la función mésica, ejecutiva y motora. En este sentido, nosotros investigamos la relación existente entre un polimorfismo genético del receptor *D2* (el polimorfismo *TaqI* que resulta en dos variantes genéticas del receptor, *A1* y *A2*) y el rendimiento cognitivo y estructura cerebral en el núcleo caudado (donde existe una mayor expresión de este receptor) en personas de edad avanzada. Los resultaros indicaron que los sujetos homozigotos *A2/A2* presentaban una mayor atrofia del núcleo caudado izquierdo (pero no de otras estructuras como el hipocampo o la corteza frontal) en medidas volumétricas de RM, así como peor rendimiento en una prueba de memoria. Estos datos sugieren que esta variante genética está modulando el funcionamiento de este receptor. Aunque no obtuvimos medidas directas por otros métodos, tal vez la variante genética podría actuar reduciendo la densidad del receptor en los homocigotos *A2/A2*, aspecto que resulta en un mayor nivel de afectación cognitiva (Bartrés-Faz et al., 2002). Más recientemente también hemos evidenciado un efecto de esta variación genética entre pacientes con enfermedad de Parkinson. En este caso nos preguntamos si el alelo *A1* que en algunos estudios de asociación se había encontrado sobrerepresentado en pacientes con esta enfermedad en comparación con controles y por tanto podría constituir un factor de riesgo, se relacionaba con un patrón diferente de activación cerebral durante una tarea motora. En nuestro estudio, los pacientes fueron instruidos para realizar una secuencia de movimientos complejos mientras se medía la actividad cerebral con resonancia magnética funcional y observamos efectivamente que el grupo de pacientes portadores de la variante genética presentaba un patrón de activación cerebral más extenso y bilateral respecto a los pacientes no portadores aunque a nivel clínico y cognitivo general no habían diferencias (Bartrés-Faz et al., 2007). Estos resultados se enmarcan dentro de múltiples observaciones indicando que las condiciones cerebrales más desfavorables o con mayor riesgo de afectación (ej: jóvenes vs personas de edad avanzada, portadores del alelo *ε4* de la *APOE* vs no portadores, comentados arriba, pacientes con VIH vs controles) tienden a asociarse la presencia de mecanismos compensatorios en estudios de neuroimagen, reflejando probablemente la necesidad de que sus sistemas cerebrales, ante demandas externas deben 'trabajar más duro' para conseguir resultados similares.

En un trabajo elegante publicado recientemente se ha combinado información obtenida en tejido postmortem con datos de neuroimagen funcional en el estudio genético del receptor *D2*. Esta aproximación es de interés porque como veremos implica primero detectar variantes con un efecto funcional en el cerebro para posteriormente investigar su efecto con pruebas de neuroimagen. En esta investigación se estudió el efecto de 23 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) sobre la expresión de RNAm en tejido humano *postmortem* de las variantes *DRD2L* (larga) y *DRD2S* (corta)

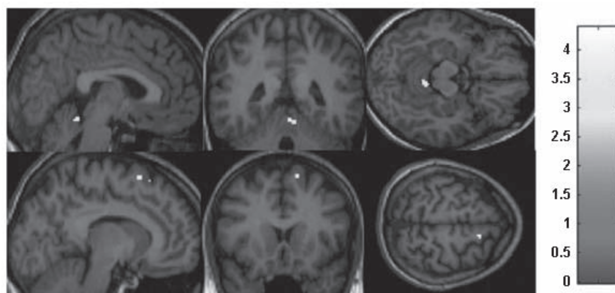


Figura 6. Regiones con mayor activación cerebral (en blanco, representado sobre el cerebro) en pacientes con enfermedad de Parkinson portadores del alelo *A1* del receptor DRD2 durante una tarea motora compleja. Las áreas estadísticamente significativas se encuentran en el cerebelo y la corteza premotora del hemisferio derecho. Puesto que la mano utilizada para realizar la tarea era la mano derecha (implicación principal del sistema motor del hemisferio izquierdo), los datos sugieren un mecanismo de compensación por parte del sistema motor ipsilateral en los pacientes portadores de la variante de riesgo (alelo *A1*).

Fuente: Bartrés-Faz et al. *Genes, Brain and Behavior*, 2007; 6: 588–592

del receptor D2 expresados postsinaptica y presinapticamente respectivamente. La expresión relativa de una u otra variante resulta crítica para la modulación dopaminérgica sobre la transmisión del GABA y el glutamato y por tanto puede ejercer efectos en el cerebro más allá de los específicamente relacionados con la transmisión DA. Los autores del trabajo primero detectaron variaciones en tres de estos *SNPs* (uno en la región promotora y dos en intrones) que modulaban la expresión de de la variante *DRD2S* del receptor en el estriado y la corteza prefrontal. En estos casos los homocigotos (G/G) para los dos *SNPs* presentaban menores niveles RNAm de *DRD2S* y por tanto proporcionalmente mayores niveles RNAm de la variante *DRD2* larga. Posteriormente realizaron un estudio con RMf comparando sujetos sanos heterocigotos vs homocigotos para cada uno de estos *SNPs* identificados y observaron que los sujetos homozigotos para los *SNPs* situados intrónicamente existía una menor activación en el núcleo caudado, tálamo y regiones frontales mediales y laterales y del cingulado posterior durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (*N-back*) respecto al grupo heterozigoto. El experimento de RMf se realizó igualando por rendimiento cognitivo los grupos de pacientes genéticos, por tanto los datos indican que los sujetos homozigotos precisaban activar menos su sistema fronto-estriado para realizar la prueba a un mismo nivel (mayor eficiencia cerebral). Además, los individuos heterozigotos presentaban peor rendimiento conductual en las tareas cuando se aumentaba la carga de memoria de trabajo (se dificultaba más la tarea). En resumen, estos datos sugieren que existen variantes intrónicas en el gen

del receptor *D2* de la DA asociadas con un procesamiento cerebral más eficiente en tareas de memoria de trabajo y que el mecanismo molecular explicativo parece ser la modulación del *splicing* genético afectando la modulación la variante de receptor que se expresa (larga o corta) (Zhang et al., 2007).

2.3.3.2. Variaciones en COMT y DAT

Además de los receptores de la DA, también existen datos de estudios de neuroimagen relacionando genes implicados en el proceso de eliminación de este neurotransmisior con la función cognitiva. Los dos mecanismos de eliminación más importantes de la DA son la recaptación mediante el transportador de la DA (DAT) y la degradación a través del enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT). En humanos, los genes que codifican para estos enzimas presentan variaciones polimórficas funcionales que han sido estudiadas en relación a la función cerebral durante tareas cognitivas.

En el caso del *DAT*, situado en el cromosoma 5p15.3, presenta un polimorfismo consistente en un número variable de repeticiones en tándem (*VNTR*) de 40 pares de bases. En la mayoría de poblaciones, los alelos más comunes son los de 9 y 10 repeticiones, aunque también se han encontrado de 3, 5, 7, 8 i 11 (Sano *et al.*, 1993; Gelernter *et al.*, 1998; Kang *et al.*, 1999). A pesar de que esta variación está en una región no codificante del gen, probablemente se encuentra en desequilibrio de ligamiento con una mutación que influye su expresión o la función fisiològica de la proteína, dado que se han observado diferencias en la disponibilidad de la proteína asociadas al la *VNRT*. Aunque los resultados son contradictorios y se han publicado resultados negativos, parece ser que los portadores de la variante de 10 repeticiones mostrarían mayor expresión del DAT en regiones como el estriado (ej. Van Dyck *et al.* 2005).

En el caso de la *COMT*, existe un polimorfismo funcional en el exón 4 causado por la transición de una guanina a una adenina que supone un cambio del aminoácido (*Val*) por el aminoácido metionina (*Met*) en el codon 108/158, dependiendo de si la forma del enzima codificado es la citosólica o membranal respectivamente. El alelo *Val* es un elemento que determina mayores niveles de expresión y actividad de la *COMT*, aspecto que presumiblemente resulta en niveles inferiores de DA en las sinapsis (Chen *et al.*,2004). Aunque la *COMT* se expresa en todo el cerebro, parece ser que es en la corteza prefrontal donde su impacto sobre la regulación de la disponibilidad dopaminérgica es más destacado (Gogos *et al.*, 1998; Huotari *et al.*, 2002; Tunbridge *et al.*, 2004). Dada la importancia de la *COMT* en la determinación de los niveles de DA en la región prefrontal, diversos estudios han evaluado el efecto del este genotipo sobre las funciones propias de esta región (ver apartado 'Genética y cognición en humanos). Por ejemplo, Egan et al. (2001) en pacientes esquizofrénicos y hermanos sanos de estos

pacientes observaron que los sujetos homozigotos para el alelo *Val* de la *COMT* presentaban mayores niveles de activación de en la corteza prefrontal durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (*N-back)*. En este trabajo parecía existir efecto dosis-dependiente en cuanto el número de alelos *Val*, puesto que los homocigotos *Met/Met* presentaron menor activación que los heterocigotos. Debido a que no se encontraron diferencias de rendimiento desde un punto de vista conductual en la tarea N-back, los datos sugieren diferencias en la eficiencia a nivel fisiològico de la corteza prefrontal, entendida como un menor grado de activación para conseguir el mismo rendimiento. Esta reducción en la eficiencia de la corteza prefrontal vendria dada por unos niveles más bajos de DA sináptica que serían resultad de una mayor actividad de la *COMT*. Esta menor disponibilidad DA reduciría la relación entre la señal/ruido en los circuitos de memoria de trabajo y de esta manera se encontraría reducida su eficiencia (Egan *et al*., 2001).

Efectos de este polimorfismo sobre la función ejecutiva también se han evidenciado en condiciones como la enfermedad de Parkinson donde la regulación fina de los niveles de DA se relaciona de forma crucial con el funcionamiento en estos tipos de tareas, asociándose el bajo rendimiento tanto con niveles excesivamente bajos como excesivamente altos del neurotransmisor. En esta línea un estudio reciente investigó el rendimiento cognitivo y la actividad cerebral mediante RMf mientras dos grupos de pacientes con EP (un grupo de homocigotos *Met/Met* y otro de pacientes *Val/Val*) realizaban una tarea conceptualmente similar al Wisconsin Card Sorting Test (WCST) de categorización y planificación que implica cambiar la estrategia en función del feedback recibido (correcto incorrecto) tras cada respuesta. Estos autores observaron que los pacientes homocigotos *Met*/*Met* realizaban un tipo de respuestas menos eficaces que se desviaban más de la observada en controles (más cambios Intercategoria en vez de cambios intra-categoría), aspecto que se relacionaba con una menor activación de regiones atencionales fronto-parietales implicadas en la realización de esta tarea. Además, este trabajo resulta interesante debido a la relación estudiada entre los niveles de DA regulados genéticamente y la administración exógena del neurotransmisor. Así mientras en el grupo *Met/Met* que ya presenta niveles altos de DA la administración exógena del NT no tenía efectos negativos adicionales más allá de los ya comentados arriba, en el grupo *Val/Val* con mayor actividad enzimática y menores niveles de DA corticales, la administración del NT afectó de forma negativa el rendimiento y la activación cerebral durante la tarea cognitiva. Estos datos por un lado establecen una relación en forma de interacción de un factor genético con otro ambiental sobre el funcionamiento del cerebro a la vez que refuerzan previos estudios demostrando que un exceso de DA regulado tanto de forma 'intrínseca' (genotipo *met*/*met*) como de forma extrínseca (administración del NT en pacientes *Val/Val*) se relacionan con una disfunción ejecutiva en los estadios iniciales de la EP.

Recientemente se han llevado a cabo trabajos para investigar en una misma muestra de individuos la influencia de las variaciones genéticas de la *COMT* y de la *DAT* sobre la función cognitiva. Por ejemplo, Bertolino *et al.* (2006) en un trabajo sobre memoria de trabajo en sujetos sanos y con metodología análoga a la del estudio de Egan et al. (2001), pusieron de manifiesto que tanto la *COMT* como la *DAT* predicen de forma independiente el señal de RMf en la red neuronal implicada en la memoria de trabajo. Consistentemente con el estudio de Egan *et al*. (2001), los sujetos homocigotos para el alelo *Met* de la *COMT* presentaban una respuesta cerebral más focalizada, es decir menor activación para un nivel de ejecución similar. En relación al *DAT*, los sujetos homocigotos para el alelo de 10 repeticiones son los que mostraron la respuesta más focalizada. Este estudio también encontró que los dos genes tienen un efecto aditivo, dado que los sujetos que son homocigotos tanto para el alelo *Met* de la *COMT* como para el alelo de 10 repeticiones del *DAT* muestran su respuesta más focalizada, mientras que los homozigotos para el alelo *Val* y para el de 9 repeticiones son los que muestran un menor grado de focalización de respuesta cerebral. Los autores de este trabajo interpretan que los resultados del *COMT* se pueden explicar por el hecho de que el alelo *Val* que presumiblemente conduce a unos niveles menores de DA sináptica en la corteza prefrontal, haría aumentar la relación señal/ruido de las neuronas piramidales glutamatérgicas a través de la estimulación de los receptores D1. En el caso del *DAT* que se expresa fundamentalmente en el estriado, y dado que el efecto neto de la DA estriatal es el de aumentar la actividad de las vías tálamocorticales, la mayor expresión del *DAT* en el estriado (alelo de 10 repeticiones) supuestamente conduciría a una mayor inactivación de la DA y a una respuesta más focalizada de las vías tálamo-prefrontales (Bertolino *et al.*, 2006).

En el grupo de Investigación en Neuropsicología y Neuroimagen de la Universidad de Barcelona, recientemente analizamos en mayor profundidad el efecto de estas dos variantes genéticas en la activación cerebral durante una tarea de *N-back* en una muestra comparativamente mucho más grande de personas jóvenes sanas (n=75) respecto a las analizadas en trabajos anteriores. En este trabajo (Caldú et al. 2007), observamos un efecto aditivo de los dos genotipos, en el sentido que existía una relación positiva entre el número de 'al·lelos de riesgo' para los polimorfismos combinados y el grado de activación cerebral en una región prefrontal (área 9 de Brodmann) implicada en la realización de este tipo de tareas (figura 7a). Es decir, la combinación de 'alelos beneficiosos' implicaban una menor activación en estas regiones, sugiriendo una mayor eficiencia cognitiva. De forma similar, Tan y colaboradores (2007), han investigado el efecto sinérgico del polimorfismo *COMT Met/Val* y un *SNP* intrónico en el gen del receptor tipo II metabotrópico 3 del glutamato (*GRM3*, alelos *A* y *G*) sobre la conectividad funcional entre regiones prefrontales y parietales durante una tarea de memoria de trabajo. En este estudio observaron que las personas portadoras de los ale-

los anteriormente relacionados con una menor eficiencia neurofuncional (genotipo *COMT Val/Val* y *GRM3 A/A*) presentaban una mayor conectividad entre regiones de la corteza prefrontal *ventrolateral* y la corteza posterior, mientras que los portadores de variantes más eficientes (genotipos *COMT Met/Met* y portadores del alelo *G* del *GRM3*) reflejaban una mayor conectividad entre la corteza prefrontal *dorsolateral* y regiones posteriores (figuras 7b). Puesto que el circuito habitual durante el proceso de las tareas de memoria de trabajo implica la corteza prefrontal *dorsolateral* y la corteza parietal, los datos sugieren una utilización óptima de los recursos cerebrales en portadores de varantes más eficazes, mientras que la activación de la corteza prefrontal *ventrolateral* probablemente implicaría una activación compensatoria debido a un funcionamiento cerebral suboptimo en portadores de variantes menos eficientes. En este trabajo además se observó que el efecto único del genotipo *COMT Met/Met* era suficiente para que no apareciera un patrón suboptimo de activación asociado con el genotipo *GRM3 A/A,* sugiriendo un efecto epistásico entre los dos genes.

2.3.4.Sistema serotorinérgico

Otro sistema neurotransmisor del cual se han estudiado variantes genéticas en estudios de neuroimagen cerebral en humanos es el de la serotonina (SE). La SE está especialmente implicada en los trastornos de ansiedad y del estado del ánimo y parece crítica para el correcto desarrollo de los circuitos emocionales en el cerebro. La variante genética de la que se dispone de más información en relación a los aspectos de neuroimagen es un tipo de repetición en tándem de 20-23 pares de bases en la región promotora 5' del gen codificante para la proteína transportadora de serotonina (*SET*). De esta variación, el alelo corto (14 copias) se relaciona con una menor eficiencia transcripcional reducida comparado con el alelo largo (16 copias) así como con mayores niveles de ansiedad y mayor riesgo de depresión ante un ambiente adverso, probablemente mediatizado por un aumento de la característica de personalidad 'neuroticismo' en portadores de esta variante (ver también los apartados 'perspectivas en genética de la personalidad y psicopatologías'). Existe también evidencia de que esta variación genética se relaciona tanto estructural como funcionalmente con el sistema límbico. Por ejemplo, un metanálisis reciente ha encontrado suficientemente evidencia a favor de que la presencia del alelo corto de este polimorfismo se relaciona con un aumento de la actividad de la amígdala ante diferentes tipos de tareas implicando procesamiento emocional en distintos tipos de poblaciones: sujetos controles, y poblaciones de pacientes con fobia social, depresión o trastorno de pánico (Munafo et al. 2007). La influencia de esta variante genética sobre la estructura y la función cerebral no sólo parece encontrarse en la amígdala sino también en regiones anatomofuncionalmente conectadas. En uno de los trabajos más interesantes realizados en esta

línea, Pezawas et al. (2005) encontraron en sujetos sin ninguna patología y portadores del alelo corto de esta variación del *SET*, reducciones en el volumen de la amígdala y la región del cingulado anterior cercana al *genum* del cuerpo calloso, así como una conectividad funcional reducida entre las dos regiones durante el procesamiento de caras mostrando un afecto negativo (enfado o miedo). El funcionamiento de este circuito además estaba fuertemente relacionado con la variable de 'neuroticismo' en un cuestionario de personalidad. Dado que este circuito cerebral esta fuertemente implicado en el procesamiento emocional negativo y la SE es altamente relevante en las etapas de desarrollo cortical, los datos sugieren una posible disfunción acaecida durante el neurodesarrollo en individuos portadores del alelo corto.

2.4. Conclusión

Del conjunto de trabajos expuestos arriba puede desprenderse que existe suficiente evidencia científica demostrando que las variaciones genéticas en humanos resultan en modificaciones significativas de la estructura y/o función cerebrales. En la actualidad sólo se han investigado unos pocos genes candidatos de entre los aproximadamente 5.000 que se expresan en el sistema nervioso y sólo se conocen algunos posibles mecanismos explicativos a partir de los cuales las variaciones genéticas pueden acabar ejerciendo una influencia diferencial sobre el cerebro. Por ejemplo, recientemente se ha iniciado la investigación de la expresión del ARNm en cerebros *postmortem* que poseen el mismo genotipo que pacientes en los que *in vivo* se ha realizado algún tipo de estudio de neuroimagen. Este tipo de estuidos pueden ayudarnos a comprender si los niveles de expresión genética pudieran explicar parte de los efectos observados sobre la estructura y/o función cerebrla de las variantes estudiadas. En cualquier caso, el estudio de los efectos de las variantes genéticas sobre el cerebro debe incluir en la medida de lo posible la investigación de los mecanismos implicados a nivel bioquímico, neurofarmacológico y/o metabólico ya que en un futuro hipotético, sólo este conocimiento podrá permitir intervenir a diferentes niveles y de forma diferencial (en función de la constitución genética del paciente), por ejemplo, para proteger del daño cerebral en determinadas estructuras en pacientes con fuerte predisposición genética para padecer una disfunción o para maximizar las activaciones cerebrales resultando así en un procesamiento más optimo de la información en los casos con variaciones más desfavorables.

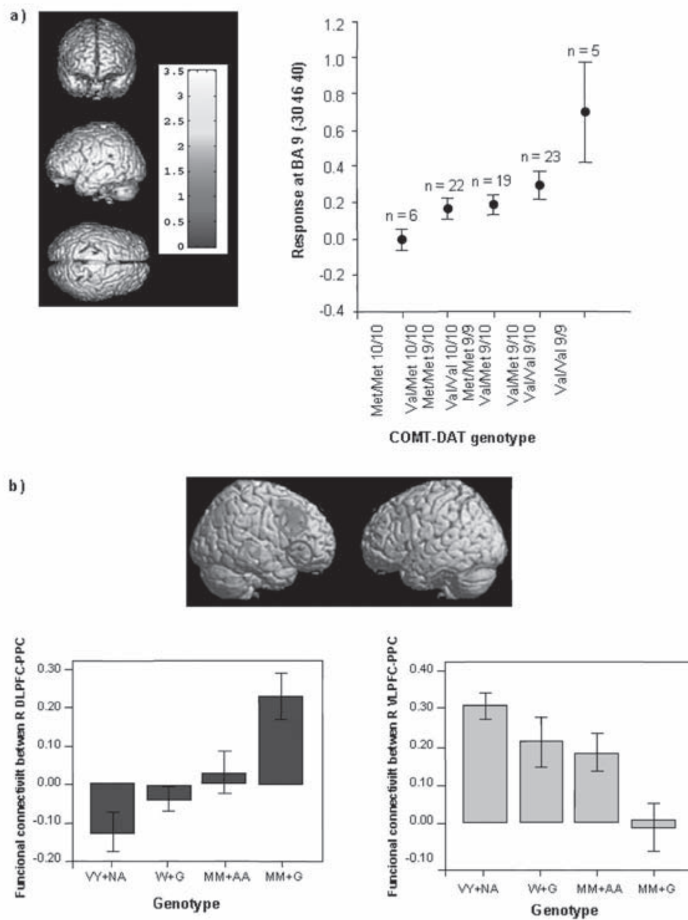


Figura 7. a). Efectos aditivos de los genotipos para *COMT* y *DAT* en la activación del lóbulo frontal durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en sujetos jóvenes sanos. En la parte de la izquierda de la figura se muestra la región prefrontal (área 9 de Brodmann, en gris oscuro) dónde se observaron estos efectos y en la parte derecha se observa como a medida que aumenta el número de alelos *COMT Val* y *DAT 9* la activación focalizada en esta región se incrementa.

Fuente: Caldú et al. *Neuroimage* 2007 Oct 1;37(4):1437-44. Página 1441.

b). Conectividad funcional entre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), ventrolateral (CVLT) y el parietal posterior derecho (PPD) durante una tarea de memoria de trabajo según los genotipos para los polimorfismos COMT Met/*Val* y GRM3 *A/G*. En la representación del cerebro en tres dimensiones se aprecia marcada con un circulo gris claro la corteza prefrontal dorsolateral y con un circulo gris oscuro la ventrolateral. En los gráficos se observa como la combinación de genotipos COMT Met/*Met*y GRM3 *G/-* presentan una mayor conectividad entre la región dorsolateral y el parietal, mientras los sujetos portadores de los genotipos COMT *Val/Val* y GRM3 *A/-* presentan una mayor conectividad entre la región ventroparietal y el parietal. En el primer caso se trata de individuos con variantes genéticas óptimas para el funcionamiento de los neurotransmisores asociados a estos genes (dopamina y glutamato) que activan preferentemente el circuito principal durante el procesamiento de este tipo de tareas, mientras que en el segundo caso, se observaría una conectividad suboptima.

Fuente: Hao-Yang Tan et al. 12536–12541 - PNAS - July 24, 2007 - vol. 104 - no. 30. © National Academy of Sciences, U.S.A.

3. Perspectivas en genética de la Personalidad

3.1. ¿Qué es la Personalidad?

La respuesta a esta pregunta parece inicialmente muy sencilla, cuando nos lo preguntan, lo primero que respondemos es "la forma de ser" de alguien. Sin embargo, si intentamos ahondar un poco más en la respuesta, empezaremos a encontrar afirmaciones vagas e imprecisas. A esto no ayuda la multiplicidad de acepciones que tiene el término.

El concepto de personalidad es un concepto complejo, y desde la psicología diferencial se han hecho grandes esfuerzos para operacionalizarlo. Algunos autores afirman que la personalidad se basa en la existencia de diferencias individuales entre las diferentes personas y en la continuidad y homogeneidad de las diferencias intraindividuales a lo largo del tiempo y de diferentes situaciones. En definitiva, la personalidad vendría a ser la combinación única de rasgos que nos permiten adaptarnos al entorno y nos diferencian de los demás.

Aunque algunos autores afirman que el desarrollo de la personalidad depende únicamente de la educación y la crianza recibidas, la genética ocupa un lugar importante en éste. La mejor evidencia de la influencia genética sobre la personalidad, sólo por poner un ejemplo y cómo Darwin ya apuntó (Darwin, 1871, pp. 101-111), es el notable éxito obtenido en la domesticación de varios animales. Cualquiera que tenga un perro podrá describir su "carácter" o su "temperamento" en los mismos términos que lo haría con una persona, e incluso puede distinguir varios tipos de perro y enumerar sus características conductuales. Este hecho, ha llevado incluso a desarrollar medidas y modelos de personalidad en animales que han permitido investigar la ansiedad, un aspecto clave en una dimensión de personalidad cómo es el Neuroticismo. Dada la continuidad filogenética de los mamíferos, es esperable que la personalidad en humanos también esté influenciada por factores genéticos. Pero vamos a ver primero cómo se mide la personalidad.

3.1.1. Concepto de rasgo y medida de la personalidad

Acabamos de definir la personalidad cómo una combinación de rasgos, pero, ¿que entendemos por rasgo? Un rasgo es una característica distinguible, y relativamente estable, que nos permite distinguir a una persona de otra (Andrés-Pueyo, 1997). Cómo se puede desprender de la definición de rasgo, puede haber muchas características que cumplan estos requisitos.

Los rasgos no son observables, ya que lo que observamos en la vida real son conductas. Estas conductas pueden depender de la situación (por ejemplo, en una clase

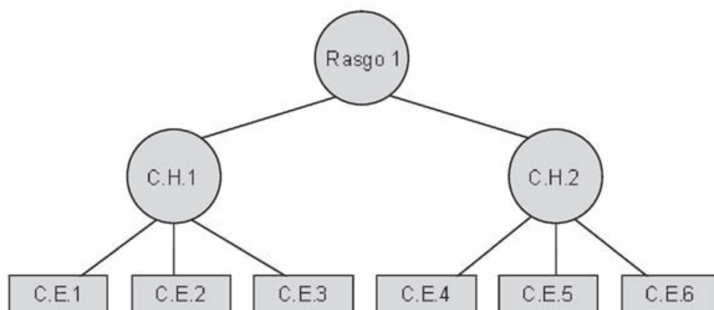


Figura 8. Ejemplo de agrupación de diferentes conductas específicas (C.E.) en conductas habituales (C.H.) y en ulteriores rasgos. Aún habría otro nivel, ya que los rasgos también pueden agruparse entre ellos para definir dimensiones.

no se puede fumar), pero sin embargo, algunas personas realizaran la misma conducta cuando se repita la misma situación (p.ej. Marta siempre fuma entre clase y clase). Cuando esta conducta se repite de forma continuada y regular, puede decirse que se trata de un hábito (p.ej. Marta fuma habitualmente entre clase y clase). Así pues, hay conductas habituales, o hábitos, que co-ocurren de forma consistente (en situaciones diversas) y estable (a lo largo del tiempo). Cuando esto pasa, podemos hablar de rasgo. Es una etiqueta útil para describir agrupaciones de conductas que co-ocurren de forma estable y consistente. Los rasgos no causan el comportamiento, pero nos ayudar a predecir el comportamiento futuro de una persona, nos permiten describir su personalidad, agruparlos en categorías y comprender y explicar su comportamiento.

Mediante técnicas cómo el análisis factorial, diferentes rasgos pueden agruparse en lo que llamamos "factores" o dimensiones de personalidad. El número de dimensiones que forman la personalidad no goza aún de consenso total entre la comunidad científica, aunque la mayoría de autores estima que está entre tres y cinco. Para una discusión más a fondo acerca de cual es la estructura básica de la personalidad, se puede consultar un manual específico (Andrés-Pueyo & Navarro Montes, 2001; Carver & Scheier, 1998).

A pesar de las discrepancias acerca del número de dimensiones, hay un relativo consenso alrededor de dos que aparecen en todos los modelos, extraversión y neuroticismo, y una tercera, que recibe diferentes nombres y que no tiene tanto consenso: psicoticismo o personalidad desinhibida antisocial. Según el modelo de Eysenck (Eysenck & Eysenck, 1987), estas dimensiones se conocen cómo extraversión, neuroticismo y psicoticismo. Otros autores, cómo por ejemplo J.A. Gray, se refieren a ellas cómo impulsividad, ansiedad y lucha o fuga (Gray, 1981). Entre los autores que afirman que son cuatro las grandes dimensiones de la personalidad destacan

Marvin Zuckerman y su modelo neurobiológico de la personalidad (Zuckerman, 1983). Finalmente cabe destacar un modelo que ha tenido mucho éxito en los últimos años por su capacidad para describir adecuadamente la personalidad de un individuo, se trata del modelo de los Cinco Grandes (Big Five); básicamente es muy similar al modelo de Eysenck con la salvedad que la dimensión de Psicoticismo se divide en dos dimensiones adicionales: Agradabilidad y Responsabilidad, además de incluir una dimensión nueva relacionada con la actividad cognitiva, la Apertura a la experiencia (Costa & McCrae, 1992).

La pregunta ahora es, ¿cómo podemos medir los rasgos si no son observables? La respuesta es: mediante el uso de cuestionarios. Por ejemplo, obtener una puntuación elevada en neuroticismo significa riesgo de padecer trastornos de ansiedad, y está asociado a ser ansioso, tener sentimientos de culpa, baja autoestima, timidez, irracionalidad, tristeza, evitar todo aquello que a uno le pueda dañar. También se la conoce cómo ansiedad según algunos autores (Gray, 1981), en otros modelos se la conoce cómo evitación del daño (Cloninger, Przybeck, Svrakic, & Wetzel, 1994). Se ha relacionado a nivel psicobiológico con el funcionamiento del sistema serotoninérgico. Nosotros nos referiremos a ella puntualmente cómo emocionalidad negativa.

El término extraversión significa que uno sea sociable, vivaz, activo, asertivo, buscador de sensaciones, surgente, aventurero, le gustará todo aquello que sea nuevo y se aburrirá en entornos monótonos. Esta dimensión de personalidad se ha relacionado con trastornos de abuso de sustancias, por ejemplo. En algunos modelos esta dimensión también se conoce cómo impulsividad (Gray, 1981), aunque con algunas diferencias en su conceptualización, y en otros cómo búsqueda de la novedad (Cloninger et al., 1994) o bien búsqueda de sensaciones (Zuckerman, 1983). También es conocida cómo emocionalidad positiva.

Por último, el término psicoticismo hace referencia a ser agresivo, frío, egocéntrico, impersonal, impulsivo, antisocial o creativo. Esta última dimensión es la más controvertida de todas. Algunos autores la dividen en dos (Agradabilidad y Responsabilidad). Eysenck la relacionó con el comportamiento antisocial en general, y otros autores han explorado esta asociación un poco más. Características cómo la impulsividad, la agresividad o la empatía están asociadas a esta dimensión de personalidad.

En general, las medidas de personalidad son objetivas, ya que son independientes del observador o el evaluador; son fiables, es decir, son precisas y estables en el tiempo; son válidas, en otras palabras, que lo que medimos sea lo que realmente queremos medir; y finalmente son medidas replicables. Así pues, la personalidad es un fenotipo cómo cualquier otro y se pueden estudiar las influencias genéticas. Además, y esto lo veremos cuando hablemos de herencia multifactorial y de umbral, algunos autores consideran una cierta continuidad entre la personalidad normal y la psico-

Tabla 3. Resumen de los principales modelos de personalidad.

Modelos mayoritarios			Modelos minoritarios	
Eysenck (3)	*Costa & McCrae (5)*	*Tellegen (3)*	*Zuckerman (5)*	*Cloninger (7)*
Neuroticismo	**Neuroticismo**	**Emocionalidad**	**Neuroticismo-**	**Evitación del**
		negativa	**ansiedad**	**daño**
Ansioso	Ansiedad	Reacción al estrés		
Depresivo	Vulnerabilidad	Alienación		
Sentimiento de	Depresión			
culpa	Auto-consciencia			
Baja autoestima	Impulsividad			
Tenso				
Irracional				
Tímido				
De humor variable				
Emocional				
Psicoticismo		**Agresión**	**Agresión-**	**Cooperatividad**
Agresivo	Hostilidad		**Hostilidad**	
Frío				
Egocéntrico				
Impersonal	**Cordialidad**			
Antisocial				
No empático	Altruismo			
Duro de carácter	Conforme			
	Cariñoso			
	Asertivo			
	Confiable			
	Modesto			
	Responsabilidad	Auto-constreñido		**Auto-dirección**
	Pausado	Auto-control		
	Obediente			
Impulsivo	Auto-disciplinado			
	Ordenado			
	Competente			
	Resolutivo			**Persistencia**
		Tradicionalismo		
Extraversión	**Extraversión**	**Emocionalidad**	**Búsqueda de**	**Búsqueda de la**
		positiva	**sensaciones**	**novedad**
			impulsiva	
Búsqueda de	Búsqueda de la	Realización		
sensaciones	excitación	Apertura social		
Temeridad	Actividad	Potencia social	**Actividad**	
Actividad		Bienestar		
Surgencia	Gregarismo			**Dependencia del**
Inconsciente	Asertivo			**refuerzo**
	Optimista		**Sociabilidad**	
Sociable	Cálido			
Vital	**Apertura a la**			
Asertivo	**experiencia**			
Dominante	Fantasía			
	Estética			
	Sentimientos	Absorto		**Auto-**
	trascendentales			**trascendencia**
	Acciones			
	Ideas			
	Valores			

En las columnas encontramos los diferentes modelos según sus autores, con el número de dimensiones principales entre paréntesis. En negrita aparecen los nombres de las dimensiones principales, y debajo de éstas los principales rasgos que las forman. Cuando no hay ningún rasgo debajo de la dimensión, son aplicables los rasgos que aparezcan a su misma altura hacia la izquierda de la tabla.
Modificada de (Bouchard & McGue, 2002).

patología. Conocer, pues, las bases genéticas de la variación normal de la personalidad, nos puede ofrecer pistas acerca de cuáles son los genes implicados en diferentes psicopatologías.

3.2. Neuroticismo, ansiedad y evitación del daño: bases genéticas de la emocionalidad negativa

3.2.1. Heredabilidad de la emocionalidad negativa

La emocionalidad negativa, cómo hemos visto, se ha medido de formas muy diversas a lo largo de la historia de la Psicología Diferencial. Así pues, vamos a referirnos a ella con los nombres que han sido referidos en los estudios originales.

Uno de los estudios que, por pionero y por el número de participantes, tuvo un gran impacto entre la comunidad científica en su momento, fue el que publicó Nancy Pedersen utilizando los datos del registro sueco de gemelos. Utilizando un cuestionario que medía extraversión y neuroticismo, encontró que la correlación entre hermanos monocigóticos en el caso del neuroticismo era de 0,50 y de 0,35 en el caso de los dicigóticos

Otro trabajo, de Heath et al. (1989), exploró las dimensiones de la personalidad utilizando el cuestionario de Eysenck (*Eysenck Personality Questionnaire*), aplicando análisis multivariados a las preguntas que conforman el cuestionario y a las escalas. En lo que refiere al neuroticismo, encontraron que su heredabilidad amplia era del 47% en hombres y del 51% en mujeres. Además, encontraron efectos genéticos no aditivos, que los autores interpretaron que podían reflejar más bien epistasis o interacción entre hermanos, que reflejar efectos de dominancia.

En 1992, Loehlin, uno de los mayores expertos en el campo de la genética de la Personalidad, publicó un resumen con varios estudios de gemelos (Loehlin, 1992), llevados a cabo en países diferentes y con un tamaño total de muestra de 24.000 parejas de gemelos. En este artículo de revisión, Loehlin sintetizó la correlación para el neuroticismo entre diferentes pares de familiares (véase la tabla 4).

En general, los resultados muestran una moderada influencia genética. El análisis del ajuste de estos modelos mediante modelos de ecuaciones estructurales, produce una estimación de la heredabilidad de alrededor del 40%. El hecho de que el peso relativo de la herencia sea menor que el 100% indica que las influencias ambientales tienen una gran importancia, pero fundamentalmente se debe al peso de los efectos ambientales no compartidos.

Con la llegada de la década de los 90, y la introducción masiva del modelo de los cinco factores en la investigación en Personalidad, empezaron a proliferar los estu-

Tabla 4. Resultados de estudios de gemelos, de adopción y de familias para el neuroticismo.

Tipo de pariente	Correlación
Gemelos monocigóticos criados juntos	0,46
Gemelos dicigóticos criados juntos	0,20
Gemelos monocigóticos criados por separado	0,38
Gemelos dicigóticos criados por separado	0,23
Padres no adoptivos y descendencia	0,13
Padres adoptivos y descendencia	0,05
Hermanos no adoptivos	0,09
Hermanos adoptivos	0,11

Adaptada de (Loehlin, 1992).

dios utilizando el modelo de Costa y McCrae. Entre estos, destaca un trabajo de Loehlin et al. (1998), en el cual exploró la heredabilidad de las diferentes dimensiones de este modelo. Respecto al neuroticismo, encontro una heredabilidad en sentido estricto del 58%, y unos efectos del ambiente no compartido del 42%. Otra vez más, los efectos del ambiente compartido no resultaron significativos para explicar la variación total en neuroticismo. En este estudio, además de medir el neuroticismo con cuestionarios de autoinforme, los autores utilizaron otras medidas diferentes de la personalidad, cómo listados de adjetivos, o ratings. Mediante el uso de estos métodos, se pretende contrastar que los efectos genéticos y ambientales encontrados sean independientes del instrumento de medida utilizado. Así, combinando los diferentes métodos llegaron a la misma conclusión que analizando solamente los cuestionarios de autoinforme: la heredabilidad en sentido estricto tiene una importancia moderada, el ambiente compartido no tiene ningún tipo de relevancia y el ambiente no compartido tiene una mayor importancia.

También es destacable el trabajo de Bouchard y McGue (2002), que sintetiza los hallazgos de varios estudios de gemelos que exploraron la heredabilidad amplia de las principales dimensiones de personalidad mediante el modelos de los Cinco Grandes. Con respecto al neuroticismo, la heredabilidad amplia oscila entre 0,41 y 0,58. Cómo en los anteriores estudios, es destacable la poca o nula influencia que tiene el entorno compartido en la varianza total.

De los estudios de gemelos, familias y adopciones, se puede desprender que las influencias genéticas sobre el neuroticismo, o emocionalidad negativa, son moderadas, y que las influencias ambientales más relevantes son las no compartidas.

3.2.2. Cartografías de QTL y estudios de ligamiento

Entre los estudios que han investigado la asociación de regiones del genoma con rasgos de personalidad, y específicamente, con el neuroticismo o la evitación del daño, destaca el trabajo realizado por Cloninger y sus colegas publicado en 1998 (Cloninger et al., 1998), al ser uno de los pioneros en explorar QTLs relacionados con las dimensiones de personalidad.

Con una muestra de prácticamente 800 individuos, estudiaron el ligamiento de cuatro dimensiones de personalidad (Evitación del daño, Búsqueda de la novedad, Dependencia del Refuerzo y Persistencia) en intervalos de 1 cM en todos los cromosomas. En general, encontraron pocos *loci* susceptibles de presentar ligamiento: concretamente encontraron tres relacionados con la evitación del daño, uno de los cúales parecía ser un serio candidato puesto que mostraba una puntuación LOD muy alta (3,2). Este *locus* era el 8:17, situado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p). Precisamente este sitio mostró interacciones (epistasis) con otros *loci* situados en el cromosoma 21 (21q21-22.1) y posiblemente en 18p y en 20p que explicaban una parte sustancial de la varianza para este rasgo (54-66%) y casi toda la heredabilidad de éste. Estudios posteriores en muestras independientes han confirmado el ligamiento entre esta región y la evitación del daño (Dina et al., 2005; Fullerton et al., 2003; Zohar et al., 2003). Algunos autores afirman que el gen que operaría en esa zona es el gen de la Neuroregulina-1 (NRG1), un gen implicado en la predisposición a la esquizofrenia. Esta región candidata presenta homología sinténica con la región cromosómica 8:10-30 del ratón. Además, esta región se ha asociado a diferencias individuales en la sensibilidad a estímulos aversivos, lo que explicaría la tendencia a la ansiedad de aquéllos que puntúan alto en esta dimensión.

Otras regiones en las que se ha detectado ligamiento están situadas en el cromosoma 1 (Fullerton et al., 2003; Neale, Sullivan, & Kendler, 2005), homólogas sinténicamente a otra región en la que se han detectado QTLs relacionados con la ansiedad en modelos animales (Fernández-Teruel et al., 2002).

3.2.3. Genes candidatos y estudios de asociación

Entre los diferentes genes que se han postulado cómo candidatos para explicar parte de la variación en el neuroticismo, destaca el gen del transportador de la serotonina (5-HTT) y especialmente un polimorfismo situado en su región promotora y que regula su actividad transcripcional. Este polimorfismo es conocido cómo 5-HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphic region). En humanos, la mayoría de los alelos están compuestos de 14 y 16 elementos de repetición en este polimorfismo, que respectivamente se conocen cómo alelo corto (s) y alelo largo (l).

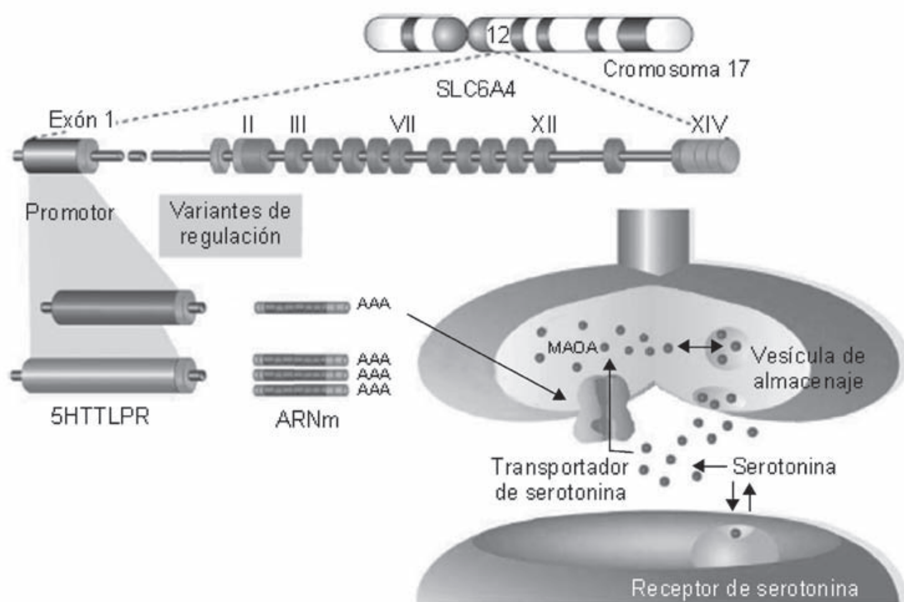


Figura 9. Variación alélica de la función del transportador de la serotonina (5-HTT) en rasgos relacionados con la ansiedad. El alelo corto (s) produce una cantidad significativamente menor de ARNm y proteína, en comparación al alelo largo (L, en gris claro).

La asociación entre la emocionalidad negativa y el gen SLC6A4 (5-HTT) fue investigada por Klaus Peter Lesch y sus colegas en dos poblaciones independientes mediante dos cuestionarios diferentes, el NEO-PI-R y el 16PF. En el estudio inicial, encontraron una asociación entre el alelo corto (s) y elevadas puntuaciones en neuroticismo. Este alelo es dominante, ya que los individuos homocigotos o heterocigotos para este alelo presentaban niveles significativamente más altos de neuroticismo que los homocigotos para el alelo largo. Esta asociación ha sido replicada en varios estudios e incluso algunos meta-análisis han corroborado el efecto de este polimorfismo en el neuroticismo, incluso controlando factores cómo la edad, el sexo, diferencias metodológicas entre estudios (Munafo et al., 2003).

Sin embargo, el tamaño del efecto de esta asociación nos indica que este polimorfismo tiene una influencia moderada en dichas predisposiciones conductuales, de aproximadamente 0,30 unidades de desviación típica. Esto corresponde a un 3%-4% de la varianza total y a un 7%-9% de la varianza genética. Así pues, los resultados que encontraron Lesch et al. son consistentes con el punto de vista que indica que la influencia de un solo polimorfismo en un rasgo distribuido de forma continua en la población es más bien pequeña en humanos.

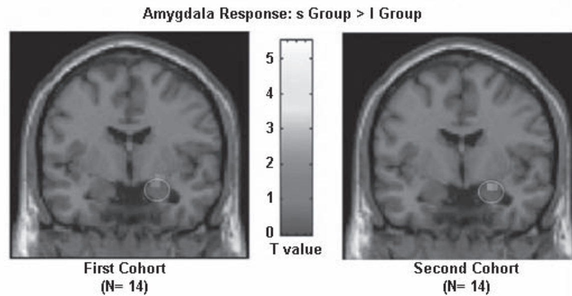


Figura 10. Representación en un corte coronal de la actividad de la amígdala de los portadores del alelo s del gen del transportador de la serotonina frente a los portadores del alelo largo.
Procedencia: Hariri et al. (2002).

Con posterioridad, este polimorfismo se ha estudiado en relación a la vulnerabilidad a la depresión y por sus interacciones con factores ambientales durante el desarrollo y la génesis de esta, pero este apartado lo veremos más adelante cuando hablemos de psicopatología.

Por otro lado, es interesante estudiar qué hay entre el gen y el fenotipo, o la puntuación en un cuestionario, ya que el salto entre una variable y otra es muy grande, y quizás uno de los motivos para explicar el poco tamaño del efecto que tienen polimorfismos concretos en fenotipos tan complejos cómo la personalidad. Una buena aproximación consiste en estudiar el funcionamiento cerebral de las personas portadoras de un alelo, compararlo con las portadoras de otro alelo y ver cuáles son sus puntuaciones con respecto al neuroticismo. En este sentido, Hariri et al. (2002) exploraron la respuesta de la amígdala frente a estímulos emocionales en dos muestras de sujetos, unos portadores del alelo s y otros portadores del alelo l. Cómo ya hemos dicho más arriba, parece ser que la elevada reactividad emocional de aquéllos que puntúan más alto en neuroticismo tiene que ver con las diferencias individuales en el procesamiento de la información emocional.

En el caso de los portadores del alelo s, su amígdala derecha se activaba más frente a estímulos emocionales negativos, cómo por ejemplo caras que mostraban miedo. Así pues, su amígdala responde de forma más intensa a este tipo de estímulos emocionales. Otros estudios han replicado este mismo efecto (p.ej. Gallinat et al., 2005) y un meta-análisis (Munafo, Brown, & Hariri) ha confirmado esta asociación entre el alelo s de 5-HTTLPR y la activación de la amígdala, aunque los estudios que ha habido hasta ahora tienen poca potencia estadística. Hacen falta estudios con muestras más grandes y con más genes candidatos en el futuro para poder caracterizar bien esta asociación.

3.3. Extraversión, búsqueda de sensaciones y de la novedad: bases genéticas de la emocionalidad positiva

3.3.1. Heredabilidad de la emocionalidad positiva

Respecto a la emocionalidad positiva, cómo en el caso de la emocionalidad negativa, también hay diversos nombres provenientes de diversos modelos que se refieren a lo que vendría a ser el mismo constructo.

El primero de los estudios que abordó la heredabilidad de la emocionalidad positiva fue el estudio dirigido por Nancy Pedersen (Floderus-Myrhed, Pedersen, & Rasmuson, 1980). En el caso de la extraversión, la heredabilidad de ésta fue de 0.54 para los hombres y de 0.66 para las mujeres. Estos datos son ligeramente más altos que los del neuroticismo, cómo hemos visto un poco antes. Aún así, se puede decir que están en el mismo rango, y puede afirmarse que prácticamente la mitad de la varianza de la extraversión depende de la variabilidad genética.

En el estudio multivariado de Heath et al. (1989), encontraron una heredabildad amplia de la extraversión de 0.51 para los hombres y de 0.53 para las mujeres. Cómo nota destacable de este estudio, encontraron evidencias de influencias genéticas no-aditivas en la descomposición de la varianza de la extraversión, concretamente indicios de dominancia, tanto en hombres cómo en mujeres.

En su libro de 1992, Loehlin nos ofrece la correlación para la extraversión en diferentes pares de familiares (véase la tabla 5).

Igual que en el caso del neuroticismo, los resultados muestran una influencia genética moderada, aunque algo más alta que en aquel caso. En general, la estimación de la heredabilidad estaría alrededor del 50%.

Tabla 5. Resultados de estudios de gemelos, de adopción y de familias para la extraversión.

Tipo de pariente	Correlación
Gemelos monocigóticos criados juntos	0,51
Gemelos dicigóticos criados juntos	0,18
Gemelos monocigóticos criados por separado	0,38
Gemelos dicigóticos criados por separado	0,05
Padres no adoptivos y descendencia	0,16
Padres adoptivos y descendencia	0,01
Hermanos no adoptivos	0,20
Hermanos adoptivos	-0,07

Adaptada de Loehlin (1992).

Cuando nos fijamos en otro modelo de medida, cómo es el de los Cinco Grandes, en vez del modelo de Eysenck, uno de los hitos en el estudio de la heredabilidad de la extraversión es el trabajo de Loehlin et al. (1998). En este trabajo, la estimación de heredabilidad de la extraversión fue de 0.57, destacando que el ambiente compartido no tenía ningún tipo de influencia en la variabilidad de la extraversión.

Otros estudios, cómo el de Bouchard y McGue, han sintetizado diversos trabajos que analizaban la genética de la personalidad medida con el modelo de los Cinco Grandes. Respecto a la extraversión, la heredabilidad amplia oscila entre 0.49 y 0.56.

Finalmente, estudios muy recientes han puesto de manifiesto la influencia que tienen algunas dimensiones de personalidad en la sensación subjetiva de bienestar, lo que algunos llaman “felicidad” (Weiss, Bates, & Luciano, 2008). Concretamente, la dimensión de personalidad que estaba más relacionada con el bienestar era la extraversión, presentando esta una fuerte influencia genética, que también se analizaba en el estudio, ya que estaba realizado con 973 parejas de gemelos dicigóticos y monocigóticos.

De forma paralela al neuroticismo, en el caso de la extraversión, de los los estudios de gemelos, familias y adopciones disponibles en la literatura, se puede desprender que las influencias genéticas sobre la variabilidad en la extraversión son moderadas, aunque un poco más altas que en el neuroticismo, y que las influencias ambientales más relevantes son las no compartidas.

3.3.2. Cartografías de QTL y estudios de ligamiento

Al contrario del interés que ha generado el neuroticismo y de la cantidad de cartografías de QTL que hay en relación a él, prácticamente no hay estudios que exploren todo el genoma (genome-wide) en relación a la extraversión, aunque el primer QTL que se publicó estaba relacionado con ésta.

El único trabajo que ha explorado de forma amplia esta línea de investigación es un trabajo liderado por el Dr. Nathan Gillespie en Australia. Utilizando unos 2000 gemelos y unos 500 hermanos, cartografió todo el genoma a intervalos regulares para encontrar regiones que indicasen ligamiento en relación a la extraversión. Aunque no encontró ninguna región claramente asociada a ésta, encontró alguna evidencia de ligamiento en el cromosoma 3.

Otros trabajos han intentado cartografiar regiones concretas o de forma indirecta, explorando características asociadas a la búsqueda de la novedad o la extraversión. Aunque lo trataremos en detalle más adelante al hablar de psicopatología, las adicciones están relacionadas con esta dimensión de personalidad. Es decir, aquellos que tienen más tendencia a consumir sustancias que puedan generar adicción normalmente se muestran cómo más extravertidos o buscadores de novedad, más sociables, que

los que no muestran este interés hacia estímulos nuevos. Por ejemplo, en el estudio de Stallings et al. (2003) exploraron todo el genoma buscando regiones que presentasen ligamiento y estuviesen asociadas al consumo de sustancias. Entre las diversas regiones que encontraron, una región en el cromosoma 3 (3q25) confería más riesgo para el consumo de sustancias. Otros estudios también habían encontrado ligamiento en esta región, que es la misma del estudio de Gillespie. Sin embargo, a pesar de la consistencia en el ligamiento en esta región, no hay aún un gen candidato que pueda explicarla.

3.3.3. Genes candidatos y estudios de asociación

Después de la clonación del receptor D4 del gen de la dopamina (DRD4) en 1991, ha habido muchos intentos de identificar características conductuales normales o anormales relacionadas con este gen, especialmente por su relación con la esquizofrenia por los efectos de los antipsicóticos en los receptores de la dopamina.

Algunos autores habían propuesto una relación entre el sistema dopaminérgico y algunos rasgos de personalidad normal (Cloninger et al., 1994; Zuckerman, 1983), pero sin ninguna base genética específica. En 1995, dos grupos independientes presentaron en el congreso de Psiquiatría Genética celebrado en Cardiff dos estudios relacionando la dimensión de personalidad de la búsqueda de la novedad en voluntarios sanos y el alelo de siete repeticiones del gen DRD4. Estos resultados se publicaron en Nature Genetics en 1996.

Desde entonces, muchos han sido los estudios que han investigado esta asociación, utilizando el Cuestionario Tridimensional de Personalidad (TPQ), el Inventario de Temperamento y Carácter (TCI), el NEO-PI-R o las Escalas de Personalidad Karolinska (KSP). De acuerdo al modelo de personalidad psicobiológico de Cloninger, la búsqueda de la novedad debiera estar relacionada con la dopamina, la evitación del daño con la serotonina y la dependencia del refuerzo con la norepinefrina. Aunque esta visión es relativamente simple, se ha demostrado útil en identificar correlatos psicobiológicos de las dimensiones de personalidad. Una dimensión que está íntimamente relacionada con la búsqueda de la novedad o la emocionalidad positiva és la Búsqueda de Sensaciones del modelo de Zuckerman. Sin embargo, esta dimensión, y su escala de medida asociada (SSS) ha sido raramente utilizada.

En un interesante estudio, Ekelund et al. (1999) administraron el TPQ a un total de 4.773 individuos representativos de la población general. Luego seleccionaron a los 200 individuos con puntuaciones más extremas en la dimensión de búsqueda de la novedad. Una vez analizaron el genotipo de éstas, vieron que los portadores de los alelos de 2 y 5 repeticiones estaban más representados en el grupo de individuos que había puntuado alto. Este hallazgo parece indicar que el alelo de dos repeticiones

pueda estar en desequilibrio de ligazón (linkage-disequilibrium) con el alelo de siete repeticiones originalmente publicado por Ebstein y sus colegas (1996).

También en estudios hechos durante el desarrollo más temprano se ha encontrado relación entre el gen DRD4 y la actividad exploratoria. Concretamente, la escala de orientación de las Escalas de Evaluación Neonatal de Brazelton (NBAS) también esta relacionada con la búsqueda de la novedad y la expresión del gen DRD4. Dada esta confluencia de resultados en diferentes muestras, con diferentes tamaños, y en diferentes poblaciones, parecería que el gen DRD4 podría contribuir a la dimensión de la búsqueda de la novedad.

Sin embargo, algunos meta-análisis recientes no apoyan esta asociación entre un gen concreto y la extraversión (Munafò et al., 2003). Más bien al contrario, indicando unos efectos directos de los genes en las dimensiones de personalidad más bien pequeños e insignificantes. ¿Cómo puede resolverse esta aparente falta de acuerdo entre unos estudios y otros? Lo veremos cuando hablemos de interacciones entre genotipo y ambiente y sobre perspectivas en la investigación en genética de la personalidad.

3.4. Comportamiento desinhibido y antisocial: bases genéticas del control conductual

3.4.1. Heredabilidad del control conductual

Esta tercera dimensión en discordia, el control conductual, psicoticismo, dependencia del refuerzo o sensibilidad al castigo, no ha recibido tanto interés investigador cómo las que hemos presentado hasta ahora. En primer lugar porqué la conceptualización de esta dimensión es compleja y esto ha hecho que los estudios pioneros no incluyeran esta variable entre las que estudiaban. En segundo lugar, aunque las implicaciones sociales del comportamiento desinhibido y antisocial son muy graves, muchos autores defienden que depende básicamente de la crianza. Vamos a ver qué hay de cierto en ello.

Uno de los primeros estudios que abordó las bases genéticas del comportamiento antisocial fue el estudio "cross-fostering" llevado a cabo por Mednick et al. (1984). En él, compararon los porcentajes de hijos que eran delincuentes (la delincuencia es una forma de comportamiento antisocial) y los comparaban con los padres biológicos y adoptivos. En la tabla 6 se exponen los resultados:

Cómo puede verse, la proporción de hijos delincuentes cuando ninguno de los padres (ni biológico ni adoptivo) era delincuente no es muy inferior a cuando alguno de los padres adoptivos era delincuente (13,5 y 14,7 respectivamente). Por el contrario, cuando uno de los padres biológicos era delincuente, pero los adoptivos no,

Tabla 6. Porcentajes de arrestos por diferentes delitos en una cohorte de adoptados en comparación con los padres biológicos y los adoptivos..

	Ninguno era delinquente	Adoptivo delincuente	Biológico delinquente	Ambos delinquentes
Proporcion de hijos adoptados que eran delincuentes	13,5	14,7	20	24,5
Total de hijos adoptados	2492	204	1226	143

Adaptado de Mednick et al. (1984).

el porcentaje de hijos que mostraban conductas delincuentes aumentaba hasta el 20 por ciento. Cuando ambos tipos de padres eran delincuentes, este riesgo crecía hasta el 24,5 por ciento. Esta diferencia nos indica que aunque el ambiente juega un papel relevante, no debe menospreciarse la importancia del bagaje genético de un individuo para entender sus comportamientos, incluso en algo tan social cómo es el comportamiento antisocial.

En una excelente revisión de Terrie E. Moffitt (Moffitt, 2005), se hace un repaso de todos los trabajos publicados hasta la fecha en los cuales se exploraba la heredabilidad del comportamiento antisocial, medido de diversas formas. En general, de todos los estudios, se desprende que ésta oscila alrededor del 50%, cómo hemos visto también en el caso de la emocionalidad positiva y negativa un poco más arriba. En

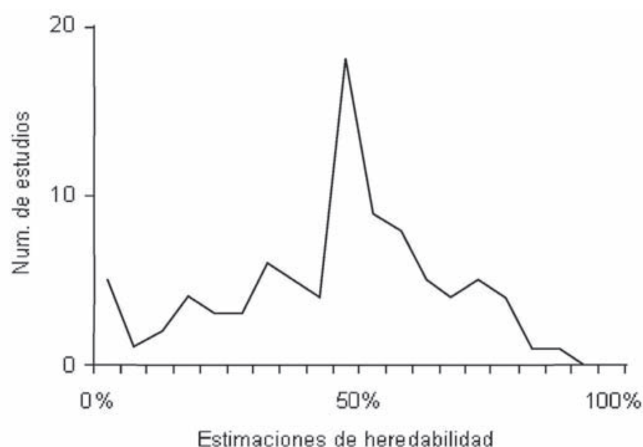


Figura 11. Distribución de la estimación de la heredabilidad en trabajos que han explorado el comportamiento desinhibido y antisocial.

el trabajo de Moffitt, se recogió de forma gráfica la distribución de los diferentes estudios que se incluyeron en el estudio.

Según el gráfico, puede verse que la mayoría de estudios encontraron una heredabilidad de alrededor del 50%. Pero, ¿cómo se distribuyen las influencias ambientales compartidas y específicas? Según el trabajo de Moffitt, el porcentaje de varianza total explicado por la varianza debida al ambiente compartido es del 20%, mientras que variabilidad en las experiencias específicamente personales explicaría un 30% de la varianza total.

Sin embargo, en otro trabajo (Rhee & Waldman, 2002), estas estimaciones resultan ser algo más bajas. Así, en este meta-análisis, la heredabilidad estricta explicaría un 32% de la varianza total, las influencias genéticas no aditivas, explicarían el 9%, las influencias ambientales compartidas un 16% y finalmente, el ambiente específico, o no-compartido, explicaría un 43% de la varianza total.

Así pues, la heredabilidad del comportamiento desinhibido o antisocial es moderada y las principales influencias ambientales son las no-compartidas o específicas.

3.4.2. Genes candidatos y estudios de asociación

Uno de los casos más espectaculares y que más revuelo científico ha provocado fue la publicación, en 1993, de una mutación puntual en un gen, el de la MAOA, que estaba asociada a comportamiento manifiestamente antisocial (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993).

Unos años antes, en Holanda, una mujer había acudido a un hospital buscando consejo acerca de una anormalidad conductual que había aparecido repetidas veces en su familia y que la dejaba muy angustiada. Uno de sus parientes había tratado de violar a su hermana, otro había tratado de agredir a su jefe cuando lo amonestó en el trabajo y otros dos eran pirómanos. Este caso no habría recibido más atención si no fuese porqué el fenotipo parecía presentar un patrón genético determinado. Todos los afectados eran hombres, y presentaban un cociente intelectual (CI) ligeramente inferior al normal, es decir, limite. Esto hizo sospechar que se trataba de un fenotipo ligado a X. Los genetistas que empezaron a investigar a la familia, encontraron que la región que contenía el gen de la monoaminooxidasa A (MAOA) estaba ligada al trastorno conductual de aquéllos hombres. Los hombres que estaban afectados, todos habían recibido el mismo ADN alrededor de Xp11.4-11.3, mientras que los que no estaban afectados, no habían recibido este mismo ADN. Lo que los investigadores encontraron, era una mutación puntual en una de las bases, una T sustituía a una C y esto hacía que el gen de la MAOA dejara de expresarse (cómo un *knock-out* humano).

Esta mutación fue luego investigada en ratones, confirmándose la relación causal entre el gen de la MAOA y el comportamiento antisocial. Sin embargo, esta aso-

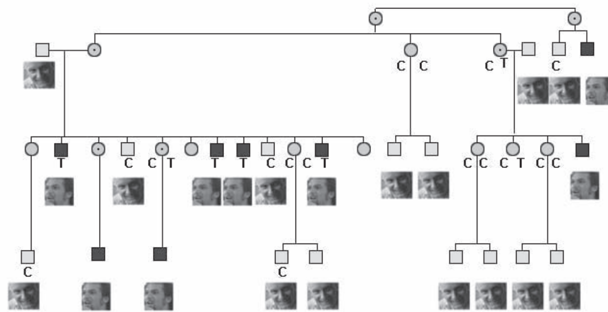


Figura 12. Árbol genealógico que muestra el pedigrí de la familia holandesa que permitió el descubrimiento de la mutación puntual en el gen de la MAOA. Los cuadrados negros significan los hombres afectados. (Brunner et al., 1993).

ciación tan directa entre un gen y el comportamiento antisocial no ha podido ser replicada con posterioridad, aunque si ha habido éxitos parciales.

Otros genes se han asociado también al comportamiento impulsivo, cómo por ejemplo el transportador de 5-HT (5-HTT). El alelo corto del 5-HTT se ha asociado con niveles de expresión reducidos de 5-HTT en el cerebro, y en consecuencia con una recaptación insuficiente de 5-HT de la sinapsis y con una respuesta exagerada al estrés. Parece pues, que un buen funcionamiento del sistema serotoninérgico es imprescindible para un adecuado control de los impulsos, y que varios los genes que forman parte de la regulación este sistema tienen un papel importante en comportamientos agresivos, violentos o impulsivos (5-HTT, MAOA o el gen que codifica para la Triptófano Hidroxilasa 1, TPH1). En otros aspectos de la agresión, por ejemplo la que se da en la enfermedad de Alzheimer, se ha dado una relación entre los comportamientos agresivos y algunos genes del sistema dopaminérgico, en concreto el DRD1.

Así pues, los efectos de los genes en el comportamiento antisocial parecen ser moderados e incapaces de explicar por si sólos la variabilidad en el comportamiento antisocial. Por otro lado, y sin lugar a dudas, hay factores ambientales que son muy relevantes para explicar la etiología del comportamiento antisocial.

3.5. Interacciones entre genotipo y ambiente y desarrollo

Cuando hemos hablado de las relaciones entre genes y personalidad, hemos visto que aunque si hay algunos genes que han demostrado tener efectos, éstos son pequeños, y difícilmente replicables. Sin embargo, cuando estudiamos la heredablidad, vemos que esta es moderada para prácticamente cualquier rasgo de personalidad que

midamos. ¿Cómo se puede explicar entonces esta aparente falta de acuerdo entre lo que sospechamos que hay y lo que encontramos realmente?

En primer lugar cabe pensar en la posibilidad de herencias poligénicas para estos rasgos. Es decir, un solo gen tiene efectos muy pequeños, y un rasgo depende de muchos genes, por lo que sería muy difícil encontrar todos los genes implicados en una dimensión de personalidad.

También hay la posibilidad de que haya pocos genes implicados, pero que muestren efectos pleiotrópicos. Esto explicaría la implicación del gen del 5-HTT tanto en rasgos de personalidad neuróticos cómo antisociales, o los pocos QTLs que se han encontrado en relación a la personalidad.

Hay también la opción de que algunos genes se expresen diferencialmente en función del ambiente en el que están, o bien se produzca una regulación epigenética de algunos genes por el ambiente en el cual se han de expresar.

Vamos a explorar un poco más este último punto. Respecto a las dimensiones de personalidad que hemos visto hasta ahora, la que más ha sido explorada desde el punto de vista de las influencias ambientales que modulan su desarrollo es la del comportamiento antisocial. Así, es bien conocido que el haber crecido en un ambiente hostil, sufriendo maltratos durante la infancia, etc, incrementa el riesgo de comportarse de forma antisocial cuando uno llega a adulto (Widom, 1989), pero sin embargo, no todos los niños responden igual a este maltrato.

¿Es posible que la diferente respuesta de algunos niños a la adversidad infantil sea el resultado de las diferencias individuales en el funcionamiento de su sistema nervioso? Quién primero investigó esta hipótesis fue Remi J. Cadoret utilizando un estudio realizado con niños adoptivos y padres adoptantes y biológicos. Estudió el comportamiento antisocial y varias medidas de agresividad en un grupo de adoptados de los cuáles se tenía constancia de los historiales judiciales y hospitalarios de los padres biológicos, así como de los adoptivos. Encontró que el comportamiento antisocial de los padres biológicos predecía un incremento en diferentes formas de conducta antisocial. También encontró que el ambiente de crianza influía significativamente en el incremento de comportamiento antisocial. En resumen, Cadoret y sus colegas encontraron que la interacción entre factores genéticos y ambientales, así como los ambientales en si mismos, eran responsables de la variabilidad en la agresividad, el trastorno de conducta en los adoptados.

Sin embargo, este estudio pasó bastante desapercibido, y no fue hasta 2002 cuando empezó a resolverse la dicotomía entre genes y ambiente en el campo del comportamiento antisocial y se retomó este problema. Avshalom Caspi y Terrie E. Moffit, del Institute of Psychiatry de Londres, fueron los primeros en demostrar una relación directa entre el efecto del entorno en combinación con un gen particular, el de la MAOA, cuando estudiaron una población de chicos desde la infancia hasta la adultez en el

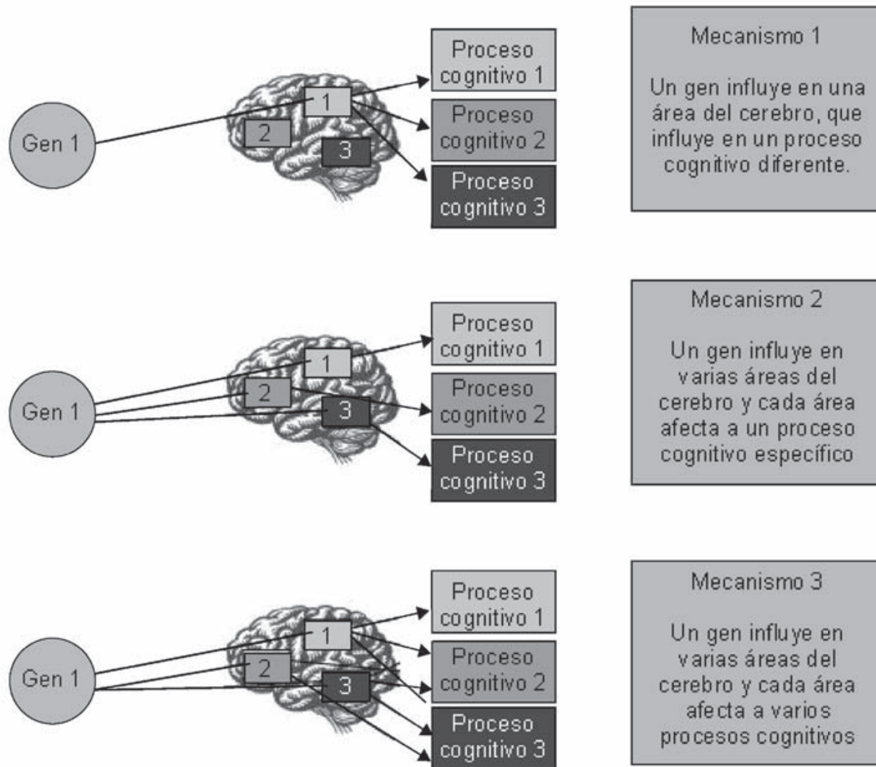


Figura 13. Diferentes modelos de actuación de los genes en un fenotipo. Adaptado de Kovas & Plomin (2006).

marco de un estudio longitudinal. Hasta el momento, algunos estudios habían relacionado el gen de la MAOA con el comportamiento violento, y otros habían demostrado el efecto del maltrato infantil en el desarrollo del comportamiento antisocial. Basándose en estos hallazgos, Caspi y sus colegas plantearon la hipótesis de que la MAOA podía moderar la influencia de la adversidad ambiental en los sistemas neurales implicados en el desarrollo del comportamiento antisocial. Para poner a prueba esta hipótesis utilizaron a los miembros del *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, una cohorte de 1037 individuos a la que han seguido durante más de treinta años. El uso de esta cohorte planteó tres ventajas importantes para este estudio. Por un lado, los participantes en el estudio constituyen una buena muestra y representan a la población general. Por otro lado, la muestra tiene bien caracterizada la historia de adversidad ambiental de cada individuo. Y tercera, esta muestra también tiene caracterizadas de forma rigurosa las diferentes formas de comportamiento anti-

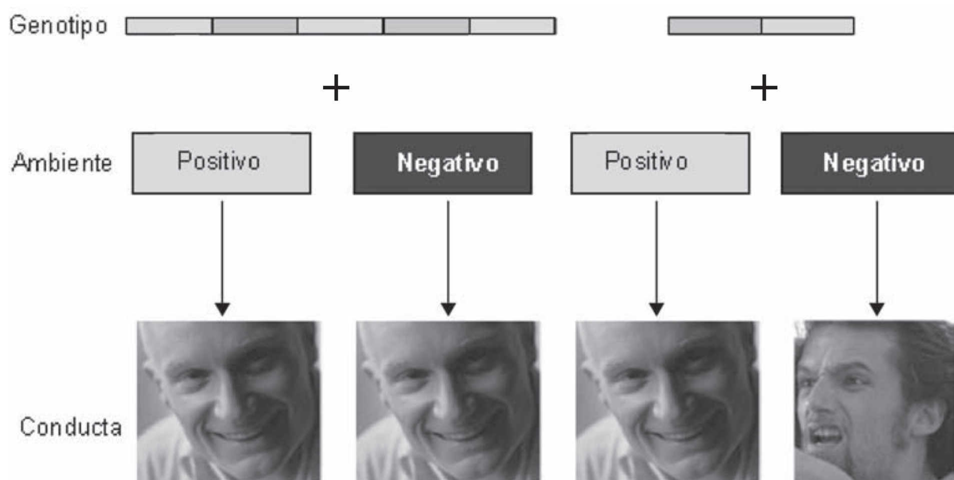


Figura 14. Ejemplificación de la interacción entre genotipo y ambiente y el desarrollo de comportamiento antisocial. (Nelson & Trainor, 2007).

social que protagonizaron sus miembros. Entre los resultados que obtuvieron, destacan el hallazgo de interacciones significativas entre el gen de la MAOA y el grado de adversidad infantil cuando se estudiaba el trastorno de conducta entre los 10 y 18 años, cuando se estudiaba el número de arrestos y condenas a los 26 años, o bien cuando se estudiaban otras medidas cómo por ejemplo la disposición hacia la violencia, o bien síntomas del trastorno antisocial de la personalidad. Precisamente, todos los resultados iban en la misma línea. Aquellos individuos que eran portadores de una versión poco funcional del gen de la MAOA y que habían sufrido maltrato severo, presentaban puntuaciones más proclives a la antisocialidad en todas las medidas analizadas. Pero, ¿qué entendemos por versión poco funcional de la MAOA? En la región promotora del gen de la MAOA, está bien documentada la existencia de un polimorfismo de un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) que es conocido que afecta a la expresión de dicho gen. Cuando el número de repeticiones en esa región es de 3 o menos, el gen de la MAOA no se expresa adecuadamente. Por el contrario, cuando las repeticiones son 4 o más, dicho gen se expresa con toda su funcionalidad. Por ello son importantes las implicaciones de la funcionalidad de la MAOA en el desarrollo de los sistemas de neurotransmisión regulados por ella, cómo veremos más adelante, ya que un déficit crónico de MAOA puede provocar una hiperreactividad de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos.

Después de este estudio seminal (Caspi et al., 2002), se han desarrollado diversos estudios que han reportado diferentes resultados respecto a los hallazgos originales. Por un lado, los hay que han replicado el efecto de la interacción genes por ambien-

te en estudios longitudinales, en estudios de gemelos, o en estudios transversales, incluso en primates, siendo en general el tamaño del efecto de la interacción moderado (r=0.2). Por otro lado, también hay estudios que no han conseguido replicar los hallazgos originales de Caspi y sus colegas, ya sea en estudios longitudinales, o transversales. Esta disparidad puede ser debida a varios factores, como la composición de las muestras, o las propiedades de las medidas estudiadas. En general, y a raíz de lo que se observa en la literatura, se puede afirmar que la interacción parece sólida y consistente. Pese a ello, no faltan detractores del concepto de interacción genotipo-ambiente, afirmando que en algunos casos, esta interacción puede ser debida a artefactos estadísticos. A pesar de las diferentes opiniones, la significación biológica de la interacción es relevante, ya que hay unos mecanismos biológicos subyacentes que pueden explicar la etiopatogénia del comportamiento antisocial, aunque sea a un nivel muy elemental.

3.6. Perspectivas en la investigación en genética de la personalidad

Cómo hemos visto, las interacciones genotipo-ambiente ocurren cuando el efecto de un patógeno ambiental en la salud o el desarrollo de la personalidad de una persona es mediado por el genotipo de ésta.

En relación a la personalidad, los trabajos que hemos presentado, a pesar de ser pioneros, tienen una gran limitación, y es que no tienen una cadena de inferencia causal robusta que sustente las relaciones entre genes, ambiente y rasgos de personalidad. Hay un gran salto conceptual entre la expresión eficiente del gen de la MAOA (por ejemplo), cómo el ambiente modela la capacidad de respuesta de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos y un comportamiento tan complejo cómo es la personalidad antisocial. En este tipo de trabajos, por ejemplo, es muy difícil, por no decir imposible, controlar toda una serie de variables que pueden afectar estas relaciones. Sería ideal poder hacer estas comprobaciones en un laboratorio, pero este tipo de trabajos no se puede llevar a la práctica por tres razones: por los aspectos éticos que impiden exponer sujetos a situaciones que les conlleven algún riesgo; porqué los modelos animales no pueden ser igualados a los modelos humanos en conductas tan complejas; y tercero, porqué habitualmente el daño que pueden provocar patógenos ambientales reales se acumulan durante años, y en cambio dentro del laboratorio tienen una duración muy limitada.

En este sentido, y para tratar de superar estas limitaciones, hay algunos trabajos pioneros que nos indican cual es el camino a seguir para comprender cómo funcionan todos estos mecanismos. Meyer-Lindenberg et al. (2006) plantearon un interesante trabajo en el que estudiaron el cerebro a nivel estructural y funcional en

función del genotipo de la MAOA y de diferentes características fenotípicas obtenidas a partir de tareas experimentales que podían ser considerados análogos de comportamientos violentos. Encontraron que el alelo que da como resultado una menor expresión de la MAOA (MAOA-L), asociado previamente con el riesgo a presentar conductas violentas, predecía una reducción del volumen límbico y una hiperresponsividad de la amígdala en una tarea de reconocimiento facial de emociones, juntamente con una reactividad disminuida de las regiones reguladoras prefrontales. En hombres, este mismo alelo también se asociaba a cambios en el volumen de la corteza orbitofrontal, a hiperreactividad en la amígdala y el hipocampo en una tarea de recuerdo aversivo y a una activación del cíngulo empeorada durante una tarea de inhibición cognitiva. En general, lo que reportan Meyer-Lindenberg y sus colegas son diferencias en la circuitería límbica para la regulación emocional y el con-

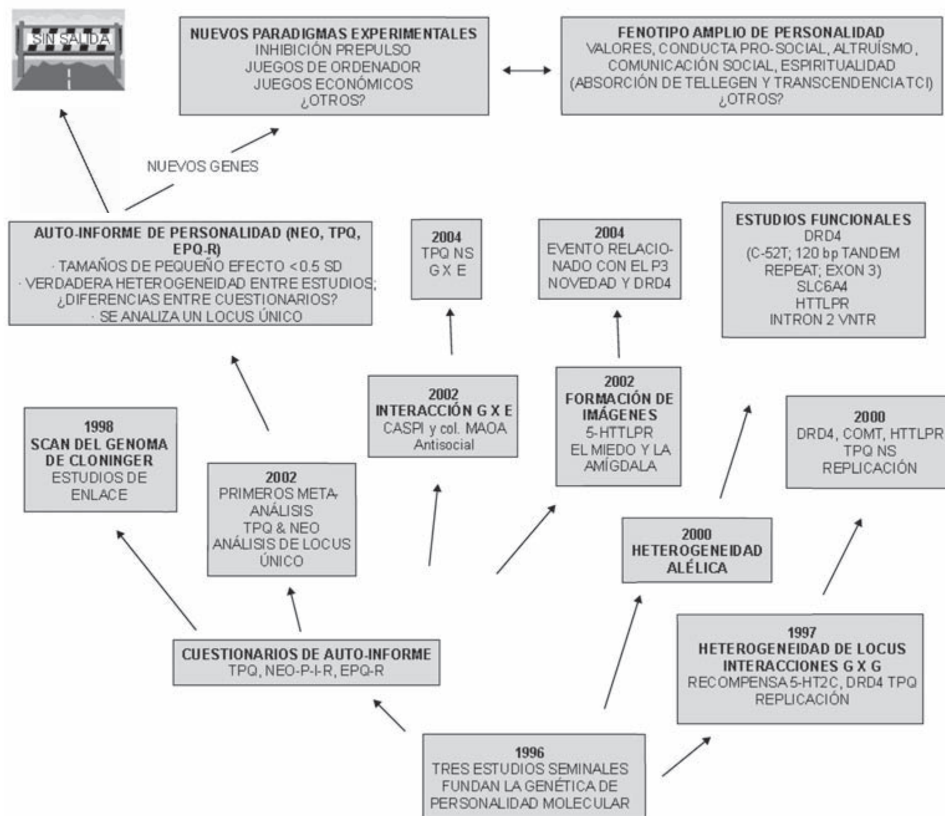


Figura 15. Esquema-resumen de la investigación realizada en genética de la personalidad. (Ebstein, 2006).

trol cognitivo que pueden estar implicadas en la asociación entre MAOA y comportamiento antisocial.

También en esta línea, Eisenberger et al. (2007) exploraron cómo estaban asociados los alelos del gen de la MAOA con las puntuaciones en una escala de agresividad bien establecida, y con la respuesta a un paradigma de exclusión social en un estudio de neuroimagen funcional. Así, los individuos MAOA-L se mostraron más agresivos que los individuos MAOA-H, así cómo una hipersensibilidad interpersonal y una mayor actividad de la corteza cingulada anterior dorsal en relación a reacciones de exclusión social. Los autores sugieren que la MAOA puede estar relacionada con comportamientos agresivos mediante la hipersensibilidad emocional en contextos sociales.

En la figura 15, podemos ver un esquema-resumen de la investigación realizada hasta ahora en el campo de la genética de la personalidad. Sin duda alguna, el intentar relacionar de forma directa genes con fenotipos tan complejos cómo la personalidad es una tarea muy difícil. Los investigadores actuales estan tendiendo a dejar de investigar en esta línea para empezar a explorar los mecanismos que median estas dimensiones de personalidad, con nuevos paradigmas experimentales que se relacionen con fenotipos de personalidad más amplios. Estos mecanismos (modelos cognitivos, circuitos cerebrales) es lo que algunos autores llaman “endofenotipos”. En los próximos años veremos cómo empiezan a proliferar los trabajos cómo los de Hariri et al. (2002) en relación al neuroticismo, o el de Meyer-Lindenberg (2006) en relación al comportamiento antisocial en otras dimensiones u otros rasgos de personalidad.

4. Perspectivas en Psicopatología

4.1. El Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una condición caracterizada per una severa hiperactividad, impulsividad e inatención, iniciada antes de los siete años (American Psychiatric Association, 2000). Este trastorno afecta a aproximadamente entre un 2% y un 6% de la población infantil, y normalmente aparece junto con el trastorno negativista desafiante, el trastorno de conducta o las dificultades en la lectura. Está asociado con grandes dificultades en la infancia, cómo por ejemplo el fracaso escolar o problemas en las relaciones con los amigos o la familia. Además, cada vez hay más evidencia de que puede persistir hasta la edad adulta, y entonces se asocia con un riesgo más elevado de presentar comportamiento antisocial o consumo de drogas y alcohol.

Cada vez hay más evidencia de la importancia de los factores genéticos en la etiología del TDAH, tanto en los que respecta a estudios de familias o adopciones cómo a la genética molecular. Sin embargo, cuando hablemos de genética molecular haremos hincapié en la importancia de determinar bien el fenotipo.

4.1.1. Estudios de gemelos, adopciones y familias

Muchos de los trabajos que se han ocupado de estudiar la ocurrencia familiar del TDAH se han centrado en niños que habían acudido a clínicas y que cumplían los criterios diagnósticos del TDAH. Hay evidencias consistentes de que el riesgo en los parientes de primer grado de los afectados de TDAH es mayor que entre los parientes de primer grado de controles no afectados. El riesgo relativo oscila entre 4 y 5,4 (Faraone, Biederman, & Monuteaux, 2000).

Respecto a los estudios de gemelos, la mayoría se han basado en muestras de población general, y han utilizado medidas de cuestionarios, en vez de criterios clínicos, para caracterizar el TDAH de los participantes. Los resultados entre todos los estudios son bastante consistentes y apuntan a que los síntomas del TDAH muestran una heredabilidad amplia alta (entre el 60 % y el 88%) cuando son evaluados por los padres y un poco menor (entre el 30% y el 72%) cuando son evaluados por los maestros de los niños afectados. Sin embargo, todos estos trabajos han estudiado todo el rango de la distribución de síntomas del TDAH; esto puede albergar algunas dudas, ya que no sabemos si la gravedad de los síntomas en el extremo superior equivale a los síntomas clínicos del TDAH. Es decir, ¿son comparables ambos tipos de medida? Algunos grupos (Willcutt et al., 2003) han investigado esta cuestión utilizando el

análisis de extremos (DeFries-Fulker Analysis) para comprobar si la heredabilidad en los extremos de la distribución es la misma que en todo el rango. Los resultados así lo confirmaron: la heredabilidad resultó estar entre el 42% y el 91%). De estos trabajos, se deduce que el TDAH puede verse cómo un rasgo distribuido de forma contínua.

Los estudios de adopciones también permiten valorar la contribución relativa de genes y ambiente. En el caso del TDAH, han utilizado muestras altamente seleccionadas y pequeñas, y las más tempranas no utilizaron los modernos criterios diagnósticos. A pesar de todo, también aportan evidencia de que la tasa de TDAH y dificultades atencionales es mucho mayor en los parientes biológicos de los afectados que en los parientes adoptivos.

Así pues, hay evidencias provenientes de los estudios de familias, de adopciones y de gemelos de que la variabilidad genética tiene un peso de moderado a alto en la variabilidad en el TDAH.

4.1.2. Subtipos del TDAH

La clasificación según el DSM-IV permite varios subtipos dentro del TDAH. El subtipo combinado requiere de la presencia, por un lado, de síntomas hiperactivos-impulsivos; y por otro lado, de síntomas de déficit de atención. El subtipo hiperactivo sólo requiere síntomas de hiperactividad y el subtipo de déficit de atención sólo requiere de este tipo de síntomas. A pesar de que a nivel clínico ha habido mucha investigación en estos subtipos, a nivel de las investigaciones que hemos comentado un poco más arriba, no se han tenido tanto en cuenta estos subtipos. Sin embargo, algunas investigaciones (Faraone et al., 2000; Smalley et al., 2000) han postulado que no hay factores genéticos que den soporte a esta distinción de subtipos, mientras que serían los factores genéticos no-compartidos los que contribuirían a ellos. Otros estudios si que postulas algunas diferencias genéticas y ambientales entre ambos subtipos. (Sherman, Iacono, & McGue, 1997). Diferencias en el muestreo podrían explicar estas discrepancias.

4.1.3. Genética molecular del TDAH

La búsqueda de genes candidatos para el TDAH hace algunos años que dura, con algunos hallazgos esperanzadores. En este capítulo nos centraremos en los resultados respecto al gen del receptor de la dopamina (DRD4) y respecto al gen del transportador de la dopamina (DAT1). Muchos de estos estudios han utilizado diseños basados en familias y hermanos (sib-pairs) o bien en diseños de casos y controles. El hecho de escoger unos determinados genes candidatos, normalmente se debe a investiga-

ciones previas farmacológicas, animales o de neuroimagen, vamos a ver un breve repaso.

En los últimos años ha habido un reconocimiento del papel del sistema dopaminérgico en el TDAH. Aproximadamente, un 75% de los niños con TDAH muestran una mejora prácticamente inmediata después de la medicación con metilfenidato (p.ej. Ritalin). Este tipo de fármacos inhiben la recaptación de dopamina vía el transportador de la dopamina, y así incrementar los niveles sinápticos de dopamina. Los estudios con animales también han implicado el sistema dopaminérgico. Por ejemplo, ratones knock-out para el transportador de la dopamina (Caron, 1996) muestran hiperactividad motora que se ve reducida cuando se les administra metilfenidato. Otro ejemplo es un ratón knock-out para el gen DRD4, que muestra una búsqueda de la novedad disminuida.

4.1.3.1. El gen del receptor DRD4 de la dopamina

Varios estudios han examinado la relación entre el TDAH y este polimorfismo (una region VNTR de 48 pares de bases de longitud en el tercer exon del gen). Un número importante de estudios han encontrado una asociación entre el alelo de siete repeticiones y el TDAH. Otros estudios no han encontrado esta asociación. Meta-análisis que han englobado todos estos trabajos han concluido que hay una asociación (y ligamiento) entre el alelo de siete repeticiones del gen DRD4 con el TDAH, aunque el tamaño del efecto es más bien pequeño.

Cómo comentábamos un poco más arriba, el hecho de que el TDHA tenga diferentes subtipos puede originar algunos problemas con la investigación, e incluso con la clínica. Por ejemplo, algunos estudios han puesto de manifiesto que la asociación del alelo de 7 repeticiones está asociado con la respuesta al tratamiento y que no haya comorbilidad asociada (Tahir et al., 2000). También parece ser que los afectados de TDAH que además presentan Trastorno de Conducta pueden representar un subgrupo diferente. Aunque estos estudios son escasos en número, ponen de manifiesto que la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento y la comorbilidad con otros trastornos son factores importantes a tener en cuenta en futuras investigaciones. ¿Cuan importante es el límite en el diagnóstico del TDAH para la investigación en genética molecular? Sin duda, hay razones clínicas muy poderosas para mantener los criterios de forma muy estricta, y también para la investigación. Una de las más importantes es la necesidad de contar con medidas lo más fiables posible. Hay también la asunción de que si trabajamos con un fenotipo lo máximo de homogéneo posible (p.ej, los afectados más graves) conducirá a resultados favorables en la búsqueda de genes asociados a este fenotipo. Sin embargo, no deja de ser sorprendente que los estudios que han encontrado una asociación más robusta entre el TDAH y el gen del DRD4 hayan

sido los que han utilizado un fenotipo contínuo en todo el rango de síntomas (Gornick et al., 2007).

4.1.3.2. El receptor DRD5 de la dopamina

Otro de los receptores de la dopamina que se ha relacionado con el TDAH ha sido el DRD5 y concretamente el gen que codifica para éste. De los diferentes alelos que tiene, el alelo de 148 pares de bases parece que esta asociado cómo factor de riesgo para padecer TDAH, mientras que el alelo de 136 pares de bases tiene un efecto protector. Para el alelo de 146 pares de bases no se ha descubierto ningún tipo de asociación (Li, Sham, Owen, & He, 2006).

4.1.3.3. El gen DAT1: el transportador de la Dopamina

Cómo en el caso del gen DRD4, también hay diversos estudios que relacionan el gen del transportador de la Dopamina (DAT1) con el TDAH. Diferentes estudios independientes han mostrado asociación y ligamiento entre el TDAH y el alelo 10 (una región de repetición de 480 pares de bases de longitud), y alguno ha mostrado una tendencia a la asociación, aunque sin ser significativa. Los meta-análisis, aunque apuntan la tendencia a la asociación, no la confirman, precisamente por una cierta heterogeneidad metodológica en los estudios (Li et al., 2006). Así, parece que la asociación del gen DAT1 sería más bien con los síntomas hiperactivo-impulsivos, pero no con los síntomas de déficit de atención.

4.1.4. Perspectivas futuras

Aunque en los últimos años la investigación en las bases genéticas del TDAH ha avanzado mucho, aún queda mucho camino por recorrer. Por ejemplo, no ha sido hasta muy recientemente que se ha publicado el primer estudio que abarca la totalidad del genoma buscando QTLs relacionados con el TDAH (Romanos et al., 2008). Este estudio ha identificado dos nuevos loci que podrían contener genes candidatos relacionados con el desarrollo del TDAH, concretamente los loci 5q13.1 y 14q12.

Precisamente, es necesario investigar nuevos polimorfismos en genes candidatos y entender cómo estos pueden afectar su función, y el papel que puedan jugar en el trastorno. Por ejemplo, aunque algunos grupos han encontrado una asociación entre el gen DAT1, no hay hipótesis sólidas acerca del papel que este gen pueda jugar en la patogénia de la enfermedad. De forma similar, aún hace falta mucha investigación

para determinar cuáles son los mecanismos que hacen que el alelo de siete repeticiones del gen DRD4 se relacione con el TDAH. Si no encontramos una relación causal, podríamos concluir que simplemente se trata de una relación espúrea.

En este sentido, refinar el fenotipo, definirlo de forma mucho más precisa, e incluso los subtipos, puede ayudar a fortalecer las relaciones que se hayan encontrado. No hay que olvidar tampoco las interacciones entre genotipo y ambiente durante el desarrollo (Thapar, Langley, Asherson, & Gill, 2007). Así, por ejemplo, estudios recientes ponen de manifiesto que en el caso del DAT1, sólo está asociado al TDAH en el caso de que la madre hubiese fumado durante el embarazo (Kahn, Khoury, Nichols, & Lanphear, 2003).

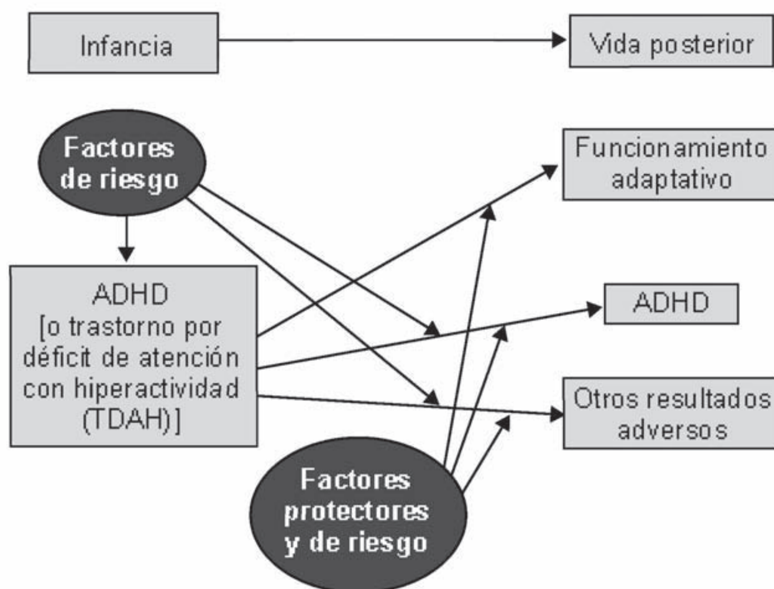


Figura 16. Desarrollo ontogenético del TDAH. Tanto los factores de riesgo ambientales cómo los genéticos operan en diferentes niveles durante el desarrollo. (Thapar et al., 2007)

Otra de las áreas relacionadas con el TDAH que ha crecido más y seguirá creciendo, es el TDAH adulto. En este texto, hemos hablado sólo del TDAH infantil. Sin embargo, dado que el concepto de TDAH es relativamente nuevo, aún hace falta mucha investigación clínica y longitudinal para definir bien el fenotipo en adultos. En este sentido, también hacen falta estudios sobre la epidemiología del TDAH en adultos. No sabemos aún cuál es la heredabilidad del TDAH en éstos, ya que no hay ni estudios de familias ni de gemelos que nos la indiquen. En este sentido, iniciativas cómo

el International Multi-centre ADHD Gene Project ayudarán a explorar la genética molecular, tanto del TDAH infantil cómo adulto. Cabe destacar que España tiene representación en este proyecto por medio de la Dra. Ana Miranda, de la Universidad de Valencia.

4.2. Esquizofrenia

4.2.1. ¿Qué es la esquizofrenia?

La esquizofrenia es un trastorno mental muy grave, que cursa con trastornos del pensamiento a largo plazo (especialmente delirios), alucinaciones (especialmente oír voces) y lenguaje desorganizado (asociaciones extrañas y rápidos cambios de tema). Generalmente se presenta al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta. El riesgo de padecerla a lo largo de la vida es de aproximadamente el 1%. Muchos de los individuos que padecen esquizofrenia tienen largos periodos en los cuales la enfermedad se manifiesta, son incapaces de trabajar y tienen graves dificultades para mantener relaciones, ya sea de familia o de amigos.

La investigación epidemiológica general ha identificado unos cuantos factores asociados al riesgo de padecer esquizofrenia. Entre estos destacan las complicaciones durante el parto o el embarazo, retraso en el desarrollo, un CI bajo, algunas características de personalidad relacionadas con las relaciones sociales, la urbanidad, la migración e incluso el consumo de algunas drogas, cómo el cannabis (Henquet et al., 2005).

¿Cuáles son las causas de la esquizofrenia? Cómo en este capítulo no podemos hacer una revisión sistemática de la etiología, vamos a remitir al lector a manuales mucho más completos al respecto (American Psychiatric Association, 2000). Brevemente, tradicionalmente la esquizofrenia se ha considerado cómo un trastorno de la neurotransmisión monoaminérgica, especialmente de la dopamina. Esto se explica sobretodo por el funcionamiento farmacológico de los fármacos que son efectivos contra la esquizofrenia, que en su mayoría regulan la transmisión dopaminérgica. Por otro lado, en los últimos años se ha tendido a ver la esquizofrenia cómo un trastorno del desarrollo del sistema nervioso, con cambios a nivel de la estructura microscópica en el cerebro.

Respecto a los subtipos de la esquizofrenia, pese a que no hay subtipos etiológicamente definidos, si que pueden considerarse dos grandes tipos sindrómicos (para más información, ver DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000)):

1. Esquizofrenia tipo I: Principalmente sintomatologia positiva: alucinaciones e ideas delirantes, y con pocas o ninguna anomalía cerebral, buena respuesta al

tratamiento. Estos síntomas estarían relacionados con una excesiva actividad de algunos circuitos neurales (dopaminérgicos y serotoninérgicos). Tiene mejor pronóstico que la Tipo II.
2. Esquizofrenia tipo II: Principalmente sintomatología negativa: aplanamiento afectivo, poca adaptación social, apatía, anhedonia, va acompañada de anomalías cerebrales cómo el agrandamiento del volumen de los ventrículos cerebrales y alteraciones en el lóbulo temporal, que muy probablemente causarían esta sintomatología negativa. Se inicia más precozmente que la tipo I y es de peor pronóstico. Sus síntomas se cronifican más en el tiempo.

4.2.2. Epidemiologia genética

La extensa literatura que hay alrededor de la epidemiología de la esquizofrenia apoya el papel de los factores genéticos en la etiología de ésta. Cómo hemos comentado, el riesgo para la población general es del 1%, por el contrario, el riesgo para los hermanos de un afectado es del 10% y del 13% para los hijos de éste. Alguien podría concluir que esto puede ser debido a que los ambientes de crianza son los mismos, pero los estudios de gemelos nos indican que es la varianza genética en vez de la varianza ambiental compartida la que explica una mayor parte de la varianza fenotípica total (McGuffin, Owen, O'Donovan, Thapar, & Gottesman, 1994). Así, la tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos para la esquizofrenia oscila entre el 41% y el 70%,

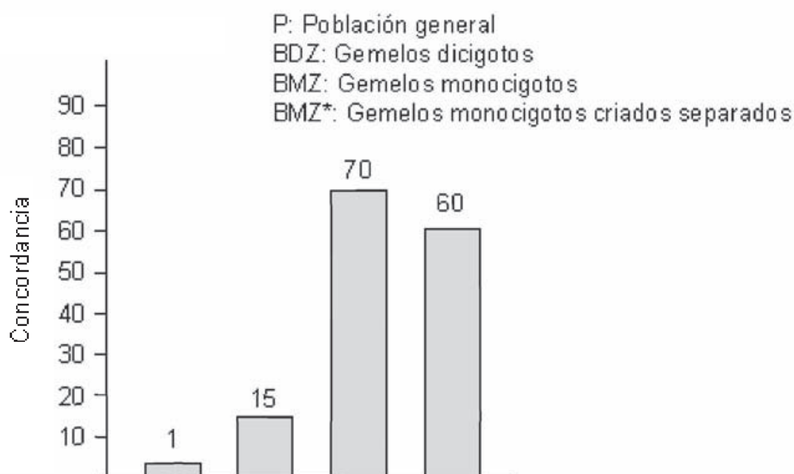


Figura 17. Los hermanos de un afectado de esquizofrenia tienen un riesgo mucho más alto que el de la población general para padecerla. Este riesgo se incrementa espectacularmente en el caso de los gemelos monocigóticos. (Material UOC).

comparado con la de los dicigóticos, que oscila entre el 0% y el 28%. A estos datos se corresponde una estimación de la heredabilidad de alrededor del 80% (Cardno & Gottesman, 2000).

Aunque parece clara la contribución genética a la esquizofrenia, el hecho de que haya gemelos monocigóticos discordantes para esta nos indica que lo que se hereda no es una determinación a padecer la enfermedad, sino más bien una predisposición a desarrollarla. Incluso si tenemos en cuenta la posibilidad de que fuera una enfermedad monogénica con penetrancia incompleta, diferentes estudios la han descartado.

En vez de monogénico, el modelo de transmisión es complejo y no sigue un patrón mendeliano. Probablemente sea oligogénico (pocos genes de efecto moderado) o bien poligénico (muchos genes de pequeño efecto). Sin embargo, el número exacto de genes, cómo interactúan entre ellos o el riesgo conferido por cada locus aún es una incógnita.

4.2.3. Genética molecular

4.2.3.1. Estudios de ligamiento

La primera ola de investigación sistemática en genética molecular de la esquizofrenia tuvo lugar a finales de los 80 y a principios de los 90. Consistía básicamente en el análisis de grandes pedigríes. Esta aproximación había sido muy efectiva para identificar genes de efectos muy grandes en trastornos monogénicos, cómo por ejemplo la enfermedad de Huntington. Aquellos que propusieron este método, eran conscientes que era improbable que estos genes explicasen parte del riesgo de la esquizofrenia, pero tenían la esperanza que bajo un modelo genético mixto, con familias multiplex, tuviese lugar la segregación de algún alelo raro de un gran efecto.

Aunque esta aproximación produjo algún éxito al principio, no se encontró ningun gen que tuviese unos grandes efectos en el riesgo a padecer esquizofrenia. Sin embargo, si que se han encontrado varios loci susceptibles de presentar ligamiento y de efectos pequeños. Estos loci son el 22q11-12, el 6p24-22, el 8p22-21, el 6q, el 13q14.1-q32, el 5q21-q31, y el 10p15-p11. Otra región que mostró un ligamiento espectacular (puntuación LOD de 6,5) fue la 1q21-q22. Algunos loci están también relacionados con el trastorno bipolar (13q22 y 22q11-13) sugiriendo una cierta pleiotropía de estos loci. Meta-análisis recientes han sugerido que de todos estos loci, los que tienen más probabilidad de presentar ligamiento para la esquizofrenia son los que están en 8p, 13q y 22q. Otros estudios sugieren una correlación entre los loci que predisponen a la esquizofrenia con los que predisponen a la esquizotipia (Fanous et al., 2007).

Para terminar con este punto, si la predisposición a padecer esquizofrenia depende enteramente de muchos genes de pequeño efecto, esta aproximación de grandes muestras para detectar ligamiento, no será exitosa, principalmente porqué la ocurrencia del suceso esquizofrénico (la prevalencia) es muy baja, y por lo tanto, es difícil predecirla y estudiarla. Para detectar factores de riesgo genéticos de esta magnitud, es más apropiada una estrategia basada en diseños de asociación.

4.2.3.2. Estudios de asociación

Respecto a la esquizofrenia, se han postulado multitud de genes candidatos que podrían estar relacionados con ésta, pero sin embargo, no podemos reproducirlos todos por una cuestión de espacio. Aquí veremos solamente aquellos genes candidatos que se han investigado más o que se han asociado de forma más intensa a la esquizofrenia.

- Receptor de la serotonina 5HT2A: el sistema serotoninérgico es una diana terapéutica para muchos fármacos antipsicóticos. La primera evidencia genética para su implicación en la esquizofrenia fue la publicación de la asociación de un polimorfismo T>C en el nucleótido 102 del gen que codifica para el receptor 5HT2A. Esta primera investigación se publicó en sujetos japoneses, pero posteriormente se confirmó en otros estudios y en un meta-análisis.
- Genes de los receptores de la dopamina: la hipótesis neuroquímica dominante de la esquizofrenia implica una disregulación del sistema dopaminérgico, especialmente en el receptor D2. Sin embargo, los estudios de asociación con el gen que codifica para este receptor han resultado negativos. Otro de los genes de este sistema que ha recibido más apoyo es el DRD3, que codifica para el receptor D3. Concretamente la asociación es positiva entre la esquizofrenia y la homocigosidad en el polimorfismo Ser9Gly en el exon 1 de este gen (Crocq et al., 1992). Después de este hallazgo, ha habido estudios que lo han replicado y otros que no, pero del análisis mediante meta-análisis apoya la asociación, aunque el tamaño del efecto es pequeño (Odds ratio = 1,23).
- Gen que codifica para la Catecol-O-Metil Transferasa (COMT): A principios de la década del 2000, se descubrió que en algunos casos del síndrome velo-cardio-facial, se daba comorbilidad con síntomas de tipo esquizofrénico. Este síndrome, también conocido cómo VCFS, esta asociado a pequeñas deleciones intersticiales en la región 22q11. Precisamente en esta región hay el gen que codifica para la COMT. Uno de los polimorfismos de este gen, el Val^{158}*Met*, se ha asociado con el riesgo de padecer esquizofrenia.

4.2.4. Anticipación y repeticiones de trinucleótidos

La anticipación es un fenómeno por el cual una enfermedad deviene más grave o empieza antes en sucesivas generaciones. En algunas familias afectadas de esquizofrenia se ha visto este fenómeno, identificándose incluso unas secuencias de repetición muy grandes de los trinucleótidos CAG/CTG que son más comunes en los pacientes de esquizofrenia que en los controles. Así, parece que dos loci autosómicos (18q21.1 y 17q21.3) explican el 50% de la variación en estas repeticiones, pero no se conoce con certeza si contribuyen a la esquizofrenia o no. En algunos esquizofrénicos se ha detectado la presencia de proteinas que reaccionan contra un anticuerpo muy rico en secuencias poliglutamínicas. Esto es relevante porque precisamente las secuencias poliglutamínicas se codifican en el ADN mediante repeticiones CAG. Sin embargo, esto está aún por confirmar.

4.2.5. Perspectivas

Los estudios de ligamiento nos han mostrado que los genes que provocan grandes efectos no son la causa de la esquizofrenia. Sin embargo, nos dan pistas acerca de la localización de los posibles genes candidato con un efecto moderado, especialmente para el locus 22q11 y para los genes DRD3 y HTR2A (receptor 5HT2A).

En el futuro, la investigación en transcriptómica y genómica es posible que descubran nuevos genes. En humanos, estos estudios sólo pueden hacerse ahora post-mortem, y esto puede dar lugar a resultados espúreos. En animales, no hay establecido un buen modelo de esquizofrenia que sea comparable y generalizable a los humanos, así que este hecho también puede dificultar la investigación.

Recientemente, se han publicado trabajos acerca de las interacciones entre genotipo y ambiente y síntomas esquizofrénicos. Concretamente, los portadores adultos del alelo COMT *Val* tenían más probabilidad de tener síntomas psicóticos y desarrollar un trastorno esquizofreniforme si habían consumido cannabis durante la adolescencia. Sin embargo, el consumo de cannabis no afectaba para nada a los portadores de dos copias del alelo COMT *Met*. Este hallazgo aún está por replicar, pero sin duda, es muy prometedor (Caspi et al., 2005).

4.3. Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos hacen referencia a un grupo de enfermedades psiquiátricas en las que predominan las alteraciones del humor o afecto. A pesar de que hay diversos tipos de trastorno, nos centraremos en aquellos que son más graves

y que representan una carga mayor para la sociedad. En concreto, nos centraremos en el trastorno unipolar, caracterizada por episodios depresivos muy graves por un lado, y por el trastorno bipolar, que se caracteriza por alternar episodios depresivos con episodios maníacos. Para una descripción más detallada de los trastornos, puede consultarse la clasificación que hace el DSM-IV-TR (American-Psychiatric-Association, 2000).

4.3.1. Estudios de familias y de gemelos

Comparados con la población general, los familiares de los afectados de depresión tienen un riesgo entre 3 y 9 veces superior de padecer algún episodio depresivo mayor. De hecho, antes de la aparición de la genética del comportamiento, se había observado una alta prevalencia de trastornos del afecto en algunas familias (p.ej. la familia de Hemingway, la de Edgar Allan Poe, etc).

Respecto a los estudios de gemelos, la gran mayoría se han centrado en el trastorno unipolar, y han encontrado una concordancia más alta entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos. En un exhaustivo meta-análisis (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000), los autores analizaron los trabajos realizados hasta el momento y encontraron que el riesgo de padecer depresión unipolar podía ser explicado mayoritariamente por la varianza ambiental específica o no-compartida (del 58% al 67%) y por la varianza genética aditiva (del 31% al 42%), con muy poca contribución de la varianza ambiental compartida (del 0% al 5%). Otro dato interesante es que a pesar que la prevalencia según sexos es muy desigual (las mujeres tienen un riesgo más alto de padecer depresión), la heredabilidad no cambia según el sexo. Esto es importante porqué quiere decir que los genes que puedan mediar en la etiología de la depresión son los mismos para hombres que para mujeres.

4.3.2. Estudios de asociación

Debido a los conocimientos que tenemos de los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos, los genes implicados en los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, glutaminérgico y GABAérgico se han estudiado en relación a los trastornos del afecto.

En el caso de la transmisión serotoninérgica, nos debemos retrotraer al apartado de Perspectivas en Personalidad en el que hablabamos de las relaciones entre la emocionalidad negativa y el transportador de la serotonina. Precisamente, aquellas personas que cuando contestan cuestionarios de personalidad se muestran cómo más neuróticos, o una mayor tendencia a la ansiedad, son los más predispuestos a padecer trastorno unipolar. Los meta-análisis más recientes indican que el hecho de ser por-

tador del alelo s incrementa significativamente el riesgo de padecer depresión mayor (Lopez-Leon et al., 2007).

Los cambios en los circuitos dopaminérgicos también han sido implicados en la etiología de los trastornos afectivos. Por ejemplo, los estabilizadores del humor, cómo el litio, reducen el recambio de dopamina, y los antipsicóticos recetados para el tratamiento de la manía también hacen efecto en los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos. Así, los genes candidatos que se han postulado con más fuerza han sido el DRD2, DRD3 y DRD4. En un estudio clásico (Manki et al., 1996) se investigaron estos tres genes en relación a los trastornos afectivos. No se encontró asociación con el trastorno bipolar, pero si que se encontró una asociación entre el DRD4 (el alelo de 5 repeticiones) y la depresión mayor. Este hallazgo ha sido replicado varias veces (Lopez-Leon et al., 2007). Así, los resultados inconsistentes alrededor de los genes del receptor dopaminérgico y el pequeño tamaño del efecto de éstos parecen indincar que aunque hay buenas razones teóricas para tener estos genes en cuenta, la investigación empírica no apoya un papel muy importante de estos genes en la patogénesis de la depresión mayor o el trastorno bipolar.

Otros genes que han sido relacionados tanto con el trastorno unipolar cómo el bipolar han sido el gen ACE (Enzima Convertidora de Angiotensina I), el TH (Tirosina hidroxilasa), el APOE (apolipoproteina E, especialmente el alelo e2. Recientemente se ha asociado también el gen que codifica para el BDNF, especialmente con la capacidad de recuperación de un episodio depresivo mayor. Hay evidencia incompleta alrededor de los factores genéticos concretos en el trastorno bipolar.

4.3.3. Perspectivas para el futuro

Cómo hemos visto, de los estudios de familias y de gemelos, se desprende que los factores genéticos tienen una cierta importancia al explicar la variación en los trastornos afectivos. Sin embargo, los estudios que han tratado de identificar genes relacionados con estos han obtenido éxitos parciales, pudiendo destacar cómo un hallazgo plenamente consolidado la importancia de la región 5-HTTLPR en la predisposición a la depresión unipolar.

Por otro lado, los sujetos depresivos normalmente explican que antes de padecer un trastorno depresivo mayor han sufrido un acontecimiento vital estresante, cómo la muerte de un familiar, una separación de pareja, etc. De hecho, la sabiduría popular atribuye a estas causas el origen de la depresión. Aunque acontecimientos vitales y depresión se han relacionado desde hace mucho tiempo (Brown & Harris, 1978), no ha sido hasta relativamente poco cuando se han empezado a investigar conjuntamente las causas genéticas y ambientales de la depresión. En 2003, Avshalom Caspi (Caspi et al., 2003) y sus colaboradores encontraron una interacción entre genotipo

(alelos del gen que codifica para el 5-HTT) y el número de acontecimientos vitales que habían padecido los sujetos. Encontraron que los homocigotos para el alelo s eran mucho más vulnerables a los acontecimientos vitales que los heterocigotos o los homocigotos para el alelo l.

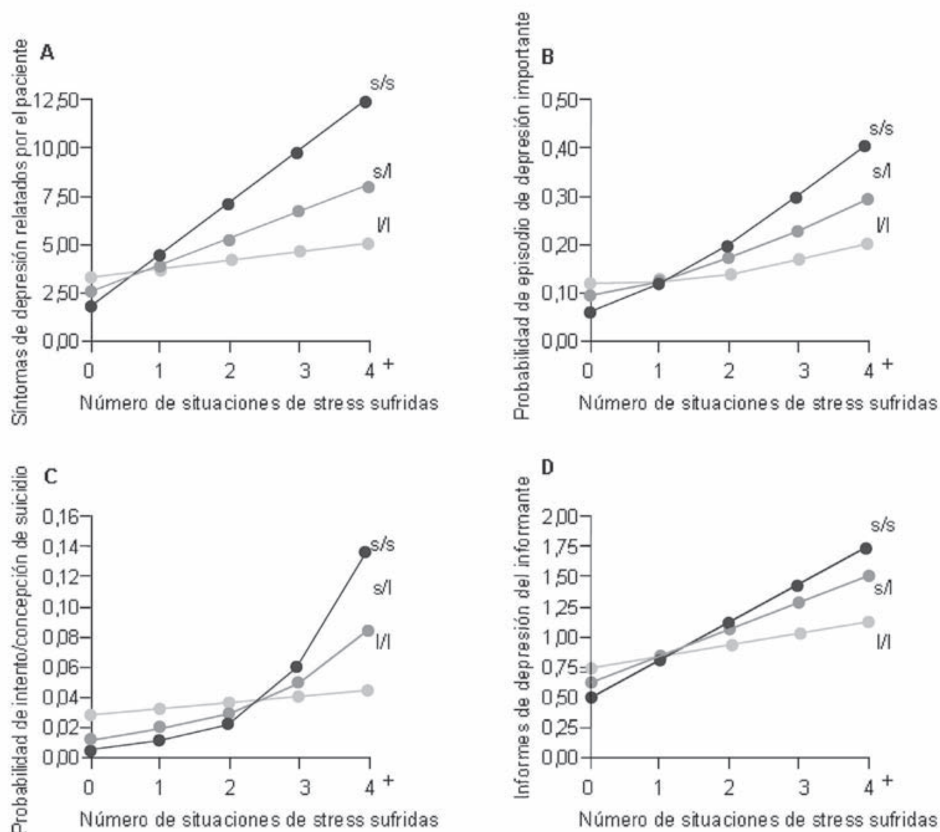


Figura 18. En la figura podemos ver cómo son diferentes fenotipos en función del número de acontecimientos vitales y del genotipo para el transportador de la serotonina. (Caspi et al., 2003).

También está recibiendo mucha atención los genes del sistema de respuesta al estrés (ver contenido complementario del tema de metodología) y sus implicaciones durante el desarrollo.

Respecto al trastorno bipolar, la falta de genes específicos para este trastorno parece dar soporte a la hipótesis del continuum de las psicosis. En 1990 Crow sugirió que la esquizofrenia y los trastornos afectivos estaban relacionados: las psicosis se distri-

buyen a lo largo de un contínuo que va desde la depresión unipolar, pasando por la depresión bipolar hasta la esquizofrenia más grave, aumentando la severidad a lo largo del continuum, cosa que se correspondria con un aumento de la carga genética que incidiría en los distintos trastornos, además de la diferentes exposición a factores ambientales.

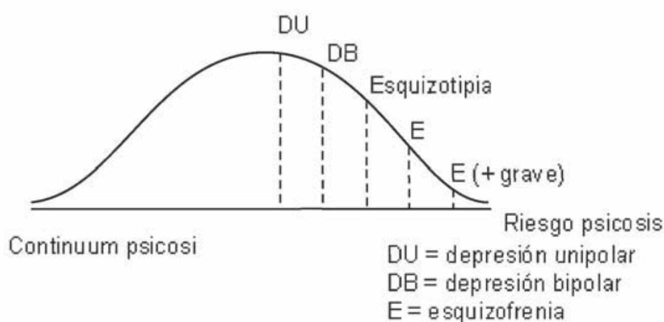


Figura 19. Ejemplificación de los diferentes umbrales según la teoría del continuum en las psicosis (explicado en el texto). Este es un ejemplo de solapamiento genético (genetic overlapping). (Materia UOC).

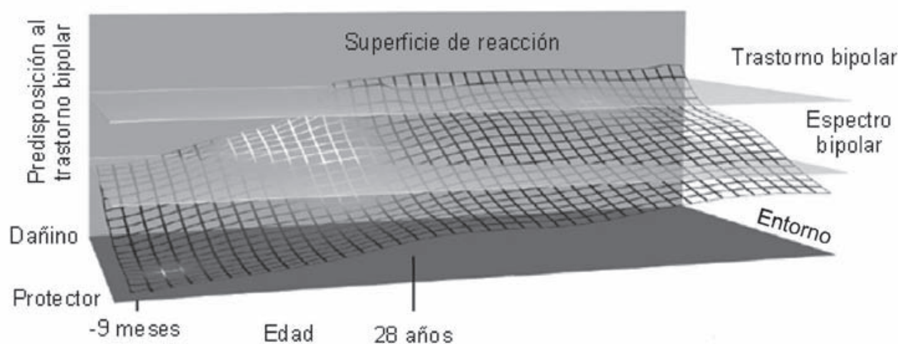


Figura 20. Rango de reacción de la probabilidad de desarrollar un trastorno bipolar en función de genes y ambiente durante el desarrollo. (Gould & Gottesman, 2006).

Otra de las líneas de investigación futuras en este campos es el estudio de los endofenotipos (Gottesman & Gould, 2003; Gould & Gottesman, 2006). ¿Qué es un endofenotipo? Es un fenotipo intermedio entre los genes y el fenotipo clínico, cómo por ejemplo el trastorno bipolar. Se diferencia de los marcadores biológicos ya que:

- Un endofenotipo está asociado con la enfermedad en la población general, no sólo en muestra clínica.
- Un endofenotipo es heredable.
- Un endofenotipo es estado-independiente (se debe manifestar cómo un rasgo), pero esto no quiere decir que sea siempre estable, ya que puede haber variaciones debidas a la edad, o ser provocado de alguna forma.
- Dentro de una familia, un endofenotipo y la enfermedad se cosegregan.
- Un endofenotipo identificado en afectados se encuentra en sus parientes más próximos en una tasa más alta que la población general.

Cuando se conozcan en detalle los genes y los factores ambientales de riesgo y protección, podrán identificarse precozmente aquellos individuos que estén en más riesgo. De la misma forma, cuando conozcamos cómo operan todos estos mecanismos, podremos ofrecer dianas terapéuticas para nuevos fármacos individualizados, mucho más efectivos que los actuales.

4.4. Trastornos de la alimentación

Los trastornos de la alimentación se distinguen entre Anorexia Nerviosa (AN), Bulimia Nerviosa (BN) y Otros Trastornos de la Alimentación No Especificados. La AN cursa con una severa perdida de peso y con un intenso miedo a ganar peso o tener sobrepeso. La BN se caracteriza por episodios recurrentes de atracones y de conductas compensatorias o purgativas. El trastorno por atracón, el más estudiado entre los no especificados, se caracteriza por la presencia de atracones en ausencia de conductas compensatorias.

4.4.1. Estudios de familias y de gemelos

Prácticamente todos los estudios de familias de la AN y la BN informan de un riesgo incrementado de padecer trastornos de la alimentación en familiares de pacientes afectados de AN o BN (Slof-Op ‘t Landt et al., 2005). Respecto a la heredabilidad amplia de la AN, en muestras de población general, ésta oscila entre el 48% y el 52%, explicándose el resto de la varianza por los factores ambientales no compartidos o específicos. En el caso de la BN, la heredabilidad oscila entre el 50% y el 70%.

4.4.2. Estudios de ligamiento

En la figura 21 podemos ver las regiones en las que se ha detectado ligamiento respecto a la BN y la AN.

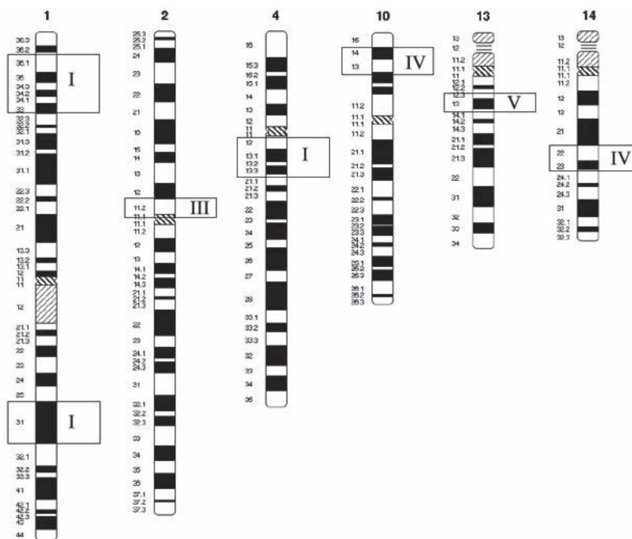


Figura 21. Loci en los cuáles se ha detectado ligamiento en relación a los trastornos de la alimentación. En I, II, III y V se han detectado loci en relación a la Anorexia Nerviosa y en IV para la bulimia nerviosa. (Slof-Op 't Landt et al., 2005).

4.4.3. Estudios de asociación

Una gran cantidad de genes candidatos han sido explorados en relación a los trastornos de la alimentación. Entre los que ha recibido más atención están los del sistema serotoninérgico, ya que la serotonina está implicada en la regulación del peso corporal, y especialmente en el control de la ingesta. Aunque varios estudios han encontrado una asociación entre el gen que codifica para el receptor 5-HT2A, los meta-análisis no confirman esta asociación, especialmente por una falta de potencia estadística en los estudios que toman parte en estos meta-análisis. También se han explorado el receptor 5-HTR1D, el gen de la COMT, el gen que codifica para el receptor de opioides delta-1 (OPRD1), siendo en su mayoría inconsistentes; o el BDNF, que aunque sí que muestra resultados prometedores, hacen falta más estudios que repliquen estos hallazgos o descarten que sean falsos positivos.

4.4.4. Perspectivas para el futuro

Uno de los aspectos que han sido poco explorados en el campo de los trastornos de la alimentación son las interacciones entre genotipo y ambiente, que con tanto éxito

se han empezado a explorar en otras psicopatologías. En segundo lugar, otro de los aspectos que debe potenciarse es el tamaño de las muestras. Cómo hemos visto, una de las críticas que surgen de los estudios de meta-análisis es la falta de potencia: con estudios colaborativos grandes (p.ej. entre varios países) esta limitación puede superarse. En tercer lugar, la identificación de endofenotipos puede hacer más viable la asociación de éstos con genes concretos.

4.5. Trastornos del control de los impulsos

Los trastornos del control de los impulsos comprenden un espectro de comportamientos relacionados con el juego patológico, la cleptomanía, la piromanía o el trastorno explosivo intermitente (Brewer & Potenza, 2008). Normalmente, este tipo de trastornos está asociado a dimensiones de personalidad cómo la ansiedad o la evitación del daño. Uno de los componentes más importantes de este trastorno es precisamente una marcada impulsividad, entendida cómo falta de premeditación, atropello al hacer las cosas o falta de perseverancia.

Respecto a la heredabilidad de este tipo de trastornos, la heredabilidad da cuenta de hasta el 60% de la varianza fenotípica. El resto de varianza se explica por las influencias ambientales específicas.

En relación a los genes candidato que han sido relacionados con los trastornos de control de los impulsos, han sido diversos los que se han propuesto, y especialmente relacionados con la impulsividad, y cómo veremos un poco más adelante, con las adicciones. Principalmente han sido el gen que codifica para el receptor DRD4 y para el transportador de la Dopamina (SLC6A3). Otros genes implicados son los del sistema serotoninérgico. Cómo hemos visto hasta ahora, éstos han sido implicados en muchos trastornos psicopatológicos (p.ej. en depresión, anorexia nerviosa, etc.), y también en el control de impulsos. Por ejemplo, se ha encontrado que un alelo del gen TPH1 (que codifica para la enzima triptófano-hidroxilasa, paso límitante en la síntesis de serotonina) está asociado con una cantidad reducida ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y con el comportamiento suicida y violento en muestras de criminales violentos. Sin duda, estos resultados son prometedores, pero necesitan replicación. También el gen del transportador de la serotonina se ha implicado en el control de los impulsos, especialmente en relación a la impulsividad, juntamente con el gen que codifica para la MAOA, que cómo vimos en el capítulo de Personalidad, en su forma corta está asociado con el comportamiento antisocial.

Sin embargo, mientras en otras categorías diagnósticas hay una cierta homogeneidad en las características del trastorno y se cuentan con unos tipos bien establecidos y posiblemente diferentes etiológicamente (p.ej. TDAH, trastornos afectivos), en el

caso de los trastornos del control de los impulsos hay una gran heterogeneidad subyacente a los diferentes subtipos. Así pues, uno de los retos de la investigación futura en este campo será la búsqueda de endofenotipos que permitan una buena definición de los subtipos que pueda haber dentro de esta amplia categoría (Brewer et al., 2008).

4.6. Trastornos de la adicción

Los trastornos de adicción son también un grupo relativamente heterogéneo, aunque tienen en común el abuso de algún tipo de sustancia. Hay diferentes tipos de adicciones con diferentes prevalencias, por ejemplo adicción a los tranquilizantes (0.08%), los alucinógeos (0.12%), a los opioides (0.24%) o el cannabis (1.13%), por no hablar de la omnipresente nicotina (30%, aunque bajando).

Los estudios de familias y adopciones nos indican que el abuso de sustancias tiene un fuerte componente heredable, aunque varía un poco según el tipo de sustancia. Por ejemplo, la heredabilidad para la dependencia del alcohol es de aproximadamente el 50% en hombres y el 25% por ciento en mujeres. Para la adicción a la nicotina también oscila alrededor del 50%, y alrededor del 40% para otras sustancias cómo el cannabis o los opioides (Ball, 2008). Sin embargo, cabe destacar una gran heterogeneidad genética. Por ejemplo, Cloninger mostró que el alcoholismo no es realmente muy heredable, en cambio, en un grupo muy concreto de pacientes con una gran vulnerabilidad genética, con una temprana edad de inicio, del género masculino y con comportamiento antisocial, la heredabilidad asciende hasta el 88% (alcoholismo tipo II), mientras que la heredabilidad del alcoholismo tipo I es del 21%.

Respecto a los estudios de ligamiento, cabe destacar el estudio multicéntrico conocido cómo COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism). Entre los resultados más destacables, encontraron diversos loci que estaban relacionados con la dependencia del alcohol en los cromosomas 1 y 7, y un locus protector en el cromosoma 4, precisamente en la región dónde hay los genes de la familia de alcohol deshidrogenasas, unas enzimas implicadas en la metabolización del alcohol. Otros estudios que también estudiaron el alcoholismo encontraron indicios de ligamiento en los cromosomas 1,2,6,7,10, 16 y 17. Vale la pena remarcar que los estudios más consistentes se han llevado a cabo estudiando el alcoholismo, en el caso de la adicción a la nicotina, los resultados en general son inconsistentes, y respecto a otro tipo de adicciones, no hay mucha investigación, por lo que aún queda camino por recorrer.

Así pues, hasta ahora los estudios de asociación no han encontrado muchas regiones con indicios de ligamiento. Sin embargo, tampoco es extraño, ya que los estudios de ligamiento se utilizaron inicialmente (y con gran éxito) para detectar genes de gran efecto, así que es poco plausible detectar genes de pequeño efecto utilizando esta

aproximación. Por el contrario, una aproximación de asociación puede ser más efectiva. En este sentido, uno de los hallazgos más robustos ha sido la asociación de la variante inactiva del gen que codifica para la aldehido-deshidrogenasa (ALDH2) y la protección frente al desarrollo de una dependencia del alcohol. Otros estudios han implicado los genes de los sistemas dopaminérgicos, GABAérgicos y serotoninérgicos en la adicción al alcohol. Respecto a la adicción a los opiáceos, se han encontrado asociaciones entre ésta y los sistemas de la dopamina, noradrenalina, opioides, cannabinoides y la serotonina. Los sistemas acetilcolinérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos han sido también implicados en la adicción a la nicotina.

Sin embargo, cómo en la mayoría de rasgos de personalidad o trastornos psicopatológicos, la búsqueda de efectos de genes específicos directamente relacionados con un fenotipo complejo está llegando a agotarse. En el campo de las adicciones, también se han empezado a explorar las interacciones entre genotipo y ambiente, encontrándose una interacción entre el haber sufrido maltrato infantil, ser portador del alelo s del transportador de la serotonina y el abuso temprano del alcohol. También entre el gen GABRA2, el status marital y la dependencia del alcohol. En investigaciones futuras, esta aproximación deberá cobrar más peso, junto con el uso de endofenotipos intermedios.

5. Genética de las principales enfermedades neurodegenerativas

5.1. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada clínicamente por **alteraciones motoras, deterioro cognitivo y alteraciones conductuales.** A nivel motor la sintomatología más frecuente son los movimientos coreicos que se inician distalmente en las extremidades y posteriormente afectan a musculatura craneal, faríngea y laríngea. La forma juvenil se puede iniciar con un síndrome rígido-acinético. Los trastornos psiquiátricos o conductuales, como cambios de personalidad, depresión, manía, alucinaciones, agitación o apatía pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. A nivel cognitivo existe principalmente una alteración de las funciones frontales, como inatención y funciones ejecutivas. Estos signos de demencia pueden ser el principal trastorno en algunas familias mientras que en otras aparece años después de la sintomatología motora.

Su prevalencia es de unos 5-10 casos por 100,000 habitantes, con una edad de comienzo entre la cuarta o quinta década de la vida, a pesar que un 5-10% tiene un inicio antes de los 20 años y un 25% por encima de los 50 años.

En 1983 se localizó el gen IT15 (cromosoma 4), como responsable de esta enfermedad. La alteración genética en este gen consiste en la **expansión del triplete citosina-adenina-guanina** (CAG) (Huntington's disease collaborative research group, 1993). En función del número de repeticiones del triplete CAG podemos dividir los alelos en normales (26 o menos copias), intermedios (entre 27 y 35 copias) y mutantes (36 o más copias). Los portadores de los alelos intermedios no presentaran la enfermedad, pero tienen riesgo de tener un hijo afecto. Los portadores de alelos mutantes pueden padecer la enfermedad, considerándose una penetrancia incompleta la presencia de 36 a 40 copias y completa a partir de las 41 repeticiones. Además a mayor número de copias la edad de presentación de la enfermedad suele ser inferior, si bien no se ha establecido una relación con el pronóstico evolutivo de la enfermedad (Rosenblatt et al., 2001). La EH es una enfermedad con una **herencia autosómica dominante con fenómeno de anticipación**. Esta última característica es más común con la transmisión paterna, debido al aumento de la inestabilidad de las repeticiones de tripletes CAG durante la espermatogénesis. Así, las mutaciones *de novo* son infrecuentes, siendo más probable que el progenitor de una persona afecta presente un número de copias en el rango intermedio o en el patológico con una penetrancia reducida.

La proteína codificada por el gen IT15 es la huntingtina. La expansión de tripletes CAG en el gen conduce a un aumento de glutaminas en la cadena proteica de la

huntingtina alterando su función. La función de esta proteína no es bien conocida, si bien se expresa a nivel neuronal donde parece estar asociada con los microtúbulos y las vesículas sinápticas citoplasmáticas (DiFiglia, Sapp, Chase, 1995).

En la EH se observa una pérdida de neuronas en todo el cerebro, si bien esta es más marcada en los ganglios basales, especialmente en el núcleo estriado. Los ganglios basales están involucrados en la regulación de los movimientos voluntarios. La degeneración del núcleo estriado (fundamentalmente núcleo caudado) será la causa de la hipercinesia y de los movimientos coreicos. La etiología del deterioro cognitivo se relacionaría con la pérdida de neuronas corticales o con la alteración de las conexiones entre el córtex y los ganglios basales.

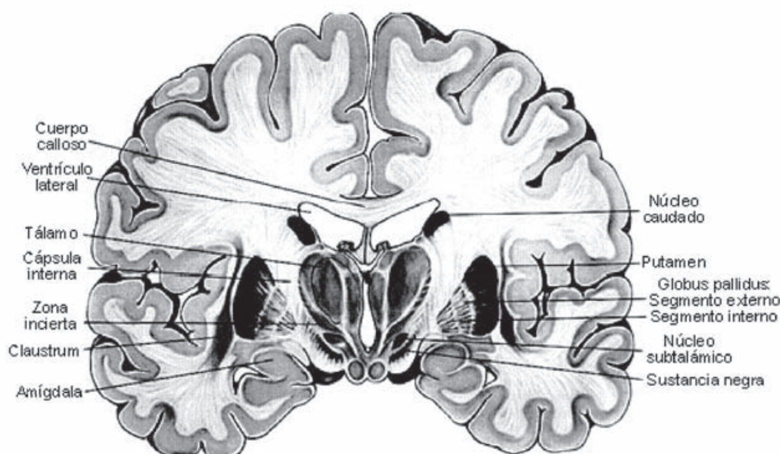


Figura 22. Esquema de una sección coronal que muestra los ganglios basales (derecha) en relación a otras estructuras circundantes.

5.2. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada fundamentalmente por un **deterioro cognitivo y conductual** de inicio insidioso y progresivo de aparición en la edad adulta. Es la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados afectando al 6,4% en las personas mayores de 65 años, prevalencia que aumenta con la edad (Launer et al., 1999). Así la EA afecta a un número importante de personas en nuestro país y debido al envejecimiento progresivo de nuestra población y a la ausencia de tratamiento curativo, estas cifras sufrirán un fuerte incremento en los próximos años.

Después de conmemorar el centenario de la descripción de las características clínicas y patológicas de una paciente de 51 años con demencia por el Dr Alois Alzheimer el conocimiento fisiopatológico de la EA ha cambiado sustancialmente, a pesar de persistir numerosos interrogantes abiertos. Así, aún desconocemos la etiología de la EA, si bien se considera una enfermedad de **causa multifactorial y compleja.** Los estudios epidemiológicos han permitido determinar algunos factores que incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad como son la edad avanzada, los antecedentes familiares de demencia, el sexo femenino, los traumatismos craneales, un nivel educativo bajo y la presencia de enfermedad cerebrovascular asociada. Como veremos posteriormente, desde el punto de vista genético conocemos que el **alelo ε4 del gen APOE** actúa como factor de riesgo para padecer EA, mientras que existen **3 genes determinantes de esta enfermedad: el gen de la proteína precursora de amiloide (APP), el gen de la presenilina 1 (PSEN1) y el gen de la presenilina 2 (PSEN2).** Esto significa que ser portador del alelo ε4 del gen APOE predispone a padecer la EA, si bien este no es necesario ni suficiente para causar la enfermedad. Sin embargo los portadores de mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2 desarrollaran la enfermedad con toda seguridad.

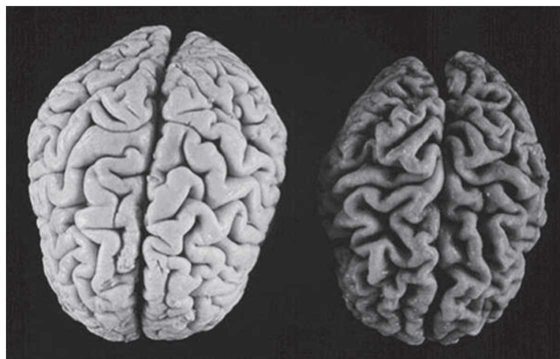


Figura 23. Visión superior de un cerebro normal (izquierda) y de un cerebro con enfermedad de Alzheimer (derecha).

Actualmente se considera que **el péptido Aβ amiloide juega un papel central en la fisiopatología de la EA**, siendo esta premisa la base de la teoría de la cascada amiloide, una de las teorías más aceptadas en la actualidad para explicar la fisiopatología de la EA. Dicha hipótesis postula un papel central del péptido Aβ amiloide en el inicio de la patogenia en la EA. Así, la acumulación de este péptido, secundaria al desequilibrio crónico entre su producción y su eliminación, iniciaría una compleja cascada que finalizaría con la pérdida neuronal. La metabolización de la proteína

precursora de amiloide se inicia con la acción de las **α o β-secretasas**, y posteriormente la **γ-secretasas** actúa sobre el residuo resultante. Si en el primer paso actúa la α-secretasa, la hidrólisis producida por la γ-secretasa genera un fragmento de amiloide soluble que no es patógeno. Si por el contrario en el primer paso actúa la β-secretasa la metabolización final por parte de la γ-secretasa genera el péptido amiloide β1-40 y el péptido amiloide β1-42, siendo este último residuo altamente hidrofóbico y con gran tendencia al depósito y formación de fibrillas. Por lo tanto el desequilibrio entre la producción y eliminación del péptido Aβ amiloide sería consecuencia de una mayor actuación de la β y γ-secretasas. Los hallazgos genéticos, como veremos posteriormente, han ayudado a consolidar estas hipótesis ya que han demostrado que las mutaciones en los genes determinares de EA pueden generar la enfermedad al aumentar el ratio β1-42/β1-40 (Tanzi and Bertram, 2005).

En la actualidad **el diagnóstico de la EA es clínico**, siendo los criterios más utilizados los elaborados por el grupo de trabajo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDS) (McKhann et al, 1984). A nivel clínico los pacientes presentan una sintomatología cognitiva y conductual, que conlleva la dificultad del paciente para realizar las actividades habituales de la vida diaria. En la EA típica la alteración cognitiva se inicia de forma insidiosa con una **afectación de la memoria episódica para hechos recientes**, añadiéndose posteriormente alteraciones en la orientación espacial, lenguaje, praxias, gnosias o función ejecutiva. A nivel conductual el síntoma más frecuente es la apatía, si bien en fases avanzadas de la enfermedad el trastorno conductual puede ser muy severo con alucinaciones visuales y/o auditivas, e ideas delirantes, que pueden ser un factor precipitante de la institucionalización del paciente. Además existen unas presentaciones de la EA menos frecuentes como la EA de predominio frontal caracterizada por un predominio de las alteraciones conductuales y casos de EA de inicio de localización posterior (occipital), caracterizados principalmente por alteraciones visuoespaciales.

El diagnóstico de EA definitivo requiere el estudio patológico. Este a nivel macroscópico muestra una atrofia cerebral de predominio cortical más pronunciada en el córtex temporal medial, mientras que las lesiones más características a nivel microscópico son las **placas amiloideas y los ovillos neurofibrilares**, dos lesiones características de esta enfermedad y necesarias para establecer el diagnóstico patológico (Braak and Braak, 1991).

5.2.1. EA monogénica

La EA monogénica es una causa infrecuente de EA, caracterizada por el inicio precoz de la sintomatología (<65 años) y una transmisión con patrón de herencia auto-

sómica dominante. Como hemos visto con anterioridad los tres genes responsables de la EA monogénica son el gen APP, el gen PSEN1 y el gen PSEN2.

5.2.1.1. Gen de la APP

El gen APP (cromosoma 21) fue el primer gen determinante descrito implicado en la EA, detectándose una primera mutación en una familia que presentaba hemorragias cerebrales asociadas a amiloidosis de los vasos sanguíneos cerebrales (Dutch type hereditary cerebral hemorrhages with amyloidosis). Un año después, en 1991, se detectó la primera mutación causante de EA familiar de inicio precoz (Goate et al., 1991). Desde entonces se han descrito **28 mutaciones asociadas a EA en el gen APP en 76 familias (**Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/), **representando menos del 10-15% de los casos familiares de EA de inicio precoz (**Campion et al., 1999). Además recientemente se han descrito que **duplicaciones del gen APP también causan EA**, por acúmulo de péptido β-amiloide (Rovelet-Lecrux et al., 2006).

Los pacientes con mutaciones en este gen, al igual que veremos en los otros genes que causan EA, padecen una enfermedad indistinguible de la EA esporádica, si bien el inicio de la sintomatología es más precoz, entre la cuarta y séptima década de la vida. La penetrancia de estas mutaciones es completa. A nivel neuropatológico se han descrito las lesiones características de la enfermedad de Alzheimer.

La proteína codificada por el gen APP es la proteína precursora del amiloide. Esta proteína, como hemos comentando anteriormente, es metabolizada por la acción de las α o β-secretasas, y posteriormente por γ-secretasas. Las mutaciones en el gen APP provocan la alteración y acúmulo del péptido β-amiloide, apoyando que la disfunción neuronal y eventualmente la enfermedad son secundarias a la acumulación de β-amiloide.

5.2.1.2. Gen de la PSEN1

Poco después de la descripción del gen APP, se identificó el gen PSEN1 (cromosoma14) (Sherrington et al., 1995). **Las mutaciones en este gen son la causa más común de EA de inicio precoz con patrón autosómico dominante considerándose el responsable del 30-70% de los casos con estas características.** Desde su descripción se han identificado 164 mutaciones patogénicas en más de 350 familias (Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/). Sin embargo estas mutaciones son infrecuentes en casos de EA de inicio precoz esporádicos o casos familiares no autosómicos dominantes.

Al igual que hemos visto anteriormente con el gen APP, la presentación clínica de los pacientes con mutaciones en el gen PSEN1 es similar a la EA esporádica, si

bien su edad de inicio es más precoz, normalmente en la quinta o inicio de la sexta década de la vida, con una progresión de la enfermedad relativamente rápida (6-7 años). Sin embargo se han descrito algunas mutaciones con un fenotipo particular, como la asociación de EA y paraparesia espástica, y fenotipos similares a la demencia frontotemporal con cambios en el comportamiento y la personalidad. En ocasiones los pacientes con mutaciones en este gen, al igual que ocurre en las mutaciones del gen APP, pueden padecer en el curso de la enfermedad hematomas lobares, debido a daño vascular producido por la acumulación del péptido amiloide en los vasos cerebrales (Sánchez-Valle et al., 2007). **La penetrancia prácticamente es completa a la edad de 65 años.** El diagnóstico patológico de los pacientes con mutaciones en el gen PSEN1 es de EA, es decir, en el estudio neuropatológico de estos pacientes se encuentran placas amiloideas y ovillos neurofibrilares.

El gen PSEN1 codifica **la presenilina 1, una proteína transmembrana altamente conservada que es necesaria para el funcionamiento de las γ-secretasas.** Anteriormente hemos comentado que estas enzimas se encargan del procesamiento del residuo derivado de la metabolización de la proteína precurso del amiloide por la actuación de las α o β-secretasas. Así las γ-secretasas son las responsable del último paso en la producción del β amiloide. Esto sugiere que las mutaciones en el gen PSEN1 actuarían a través de un mecanismo que facilita la producción de amiloide β1-42, el cual se deposita y forma fibrillas con más facilidad.

5.2.1.3. Gen de la PSEN2

El tercer gen implicado en la EA monogénica es el gen PSEN2 (cromosoma 1). Hasta la actualidad únicamente se han descrito 10 mutaciones en este gen, siendo así el **gen determinante de EA menos frecuente** (Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/). La edad media del inicio de la sintomatología en portadores de mutaciones en este gen es superior a la comentada previamente para los portadores de mutaciones en los genes APP y PSEN1, acercándose a los 60 años, siendo a su vez el rango de inicio de la enfermedad más amplio (40-75 años) con algún caso de no penetrancia a los 80 años (Bird et al., 1996). Clínicamente la enfermedad que presentan los pacientes con mutaciones en este gen es también similar a la EA esporádica, si bien la clínica en algún caso es más similar a la demencia frontotemporal. El gen de la PSEN2 tiene una secuencia de DNA altamente homóloga al gen PSEN1, siendo la proteína derivada de él, la presenilina 2, una proteína transmembrana con una gran similitud molecular con la presenilina 1. Ello sugiere que el mecanismo patogénico a través del cual las mutaciones en PSEN2 conducen a la neurodegeneración sea similar al que hemos descrito para las mutaciones en PSEN1.

5.2.2. EA poligénica de etiología compleja

En el apartado anterior hemos descrito los genes que causan una EA de inicio precoz, sin embargo la mayoría de pacientes con EA inician la enfermedad por encima de los 60 años y únicamente el 25% de ellos tienen una historia familiar positiva. Ello sugiere que en la etiología de la EA de inicio tardío estén probablemente implicados diferentes genes de susceptibilidad, o modificadores de la enfermedad, con importantes interacciones entre ellos y con los factores ambientales.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios de ligamiento y desequilibrio de ligamento y se han identificado diversas regiones donde potencialmente pueden encontrarse genes implicados en EA de inicio tardío, a pesar que ninguno de estos resultados se ha replicado completamente. Una excepción es **el alelo ε4 del gen de la APOE (cromosoma 19), el cual es el único factor de riesgo para la EA de inicio tardío claramente establecido** (Alzhemier's Disease Collaborative Group, 1993). Este gen posee otros 2 alelos: el alelo ε2 que actuaría como un factor protector y el alelo ε3 que es el más frecuente en la población (80%). Además, se ha descrito que el alelo ε4 de la APOE tiene un **efecto de dosis**, es decir, que la presencia de dos copias del alelo ε4 se asocia a un riesgo mayor de desarrollar una EA que la presencia de un solo alelo. Este alelo **también parece influir en la edad de inicio** de la enfermedad, presentando un inicio más precoz los portadores del alelo ε4ε4. A pesar de estas características, al no ser ni suficiente ni necesario para generar EA, su uso como instrumento diagnóstico en la práctica clínica diaria, a diferencia de las mutaciones en los genes determinantes, esta todavía por esclarecer.

5.3. Degeneración lobar frontotemporal

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un término que **engloba 3 síndromes clínicos diferentes: la variante frontal de la DLFT (DLFT-vf) o demencia frontotemporal, la afasia progresiva no fluente (APNF) y la demencia semántica (DS)**, que representan respectivamente un 75%, 15% y 10% de su forma de presentación. Se estima que entre el 10-15% de los casos de demencia degenerativa primaria corresponden a DLFT, siendo la **segunda causa de demencia neurodegenerativa en pacientes menores de 65 años**. La edad de inicio habitual de la DLFT se sitúa entre la quinta y sexta década de la vida.

La DLFT se caracteriza clínicamente por una **alteración conductual y/o del lenguaje**. En la DLFT-vf predomina el trastorno conductual y un cambio progresivo en la personalidad que conllevan dificultades en modular el comportamiento, así como respuestas o actividades inapropiadas. Cuando predomina el trastorno del lenguaje,

podemos encontrarnos ante la APNF en la que destaca la dificultad para generar un lenguaje gramaticalmente correcto con una fluencia disminuida y preservación inicial de la comprensión, o ante la DS en la que predomina la pérdida del significado de las palabras, de la comprensión de órdenes y anomia con relativa preservación de los aspectos fonológicos y sintácticos. A los síntomas cognitivo-conductuales a menudo se le añaden síntomas parkinsonianos o de enfermedad de motoneurona. Para el diagnóstico clínico de estas entidades se utilizan los criterios consensuados en 1998, los cuales presentan una alta especificidad si bien su sensibilidad es baja (Neary et al., 1998). **El diagnóstico definitivo de la DLFT requiere el examen neuropatológico** e incluye diferentes grupos de enfermedades neurodegenerativas con una afectación principal de los lóbulos frontal y temporal que se puede dividir en dos amplias subdivisiones patológicas: aquellos casos con patología tau-positiva y aquellos con patología tau-negativa (Cairns et al., 2007).

Estudios de neuroimagen estructural evidencian que los pacientes con DLFT-vf presentan un patrón de atrofia con afectación frontal y temporal anterior. Por otro lado, estudios morfométricos han mostrado que la APNF se asocia a una atrofia insular y frontal inferior izquierda y la DS a una atrofia de predominio en el polo anterior temporal con frecuencia asimétrica.

Alrededor de un 20-40% de pacientes con DLFT tiene antecedentes familiares de dicha enfermedad, sugiriendo que en la etiología de la DLFT existe un componente genético importante. Sin embargo, la genética de la DLFT es compleja, identificándose en los últimos años 7 *loci* cromosómicos relacionados. Entre ellos se han identificado hasta la actualidad **4 genes causantes de DLFT: el gen Microtubule-associated protein tau (MAPT), el gen Progranulina (PGRN), el gen Charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) y el gen valosin-containing protein (VCP).** Entre ellos las mutaciones en los genes MAPT y PGRN son las más prevalentes.

5.3.1. Gen MAPT

En 1998 se identificaron las primeras mutaciones en el gen MAPT (cromosoma 17) causantes de DLFT (Hutton et al., 1998). Desde entonces se han identificado 42 mutaciones diferentes en más de 100 familias (Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/). La frecuencia de mutaciones en MAPT en pacientes con DLFT varía entre los diferentes estudios, siendo frecuentes si existe una historia familiar de DLFT con patrón de herencia autosómica dominante (7,6%-50%) (Stanford et al., 2004).

La mayoría de mutaciones en MAPT se asocian a un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia prácticamente del 100% a los 65 años, siendo excepcionales los casos con una edad de inicio posterior, un patrón autosómico rece-

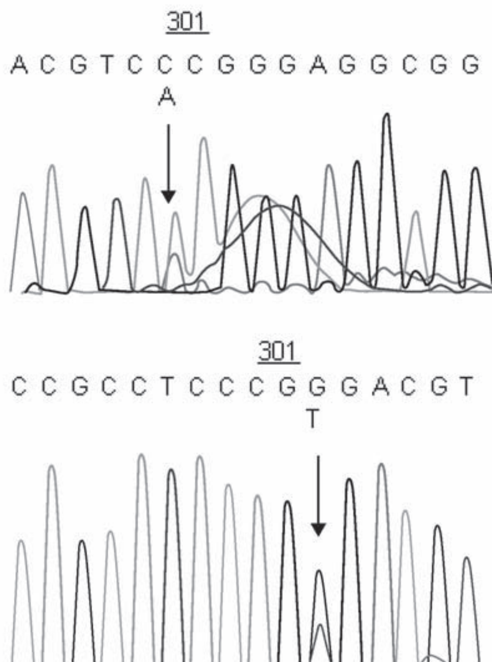


Figura 24. Secuencia de DNA del exón 10 del gen MAPT donde se aprecia la mutación P301T (secuencia superior: foward; secuencia inferior: reversa). Esta consiste en un cambio de base en el codón 310 (C→A) produciendo un cambio de aminoácido en este codón de prolina a treonina.

sivo o la penetrancia incompleta. **Las manifestaciones clínicas asociadas a las mutaciones en MAPT incluyen síntomas cognitivos y parkinsonianos** (van Swieten and Spillantini, 2007). Los síntomas cognitivos, que a menudo conducen al diagnóstico de DLFT-vf, incluyen cambios de personalidad, alteración conductual (desinhibición, conductas sociales inapropiadas, apatía, perdida de iniciativa y/o hiperoralidad), afectación de la memoria de trabajo, alteración del lenguaje con dificultad para la nominación y la utilización de palabras y frases estereotipadas, dificultad para la planificación, inatención y pérdida de la autocrítica. Los signos parkinsonianos (rigidez, bradicinesia, temblor en reposo, inestabilidad postural y alteración de la marcha) son frecuentes en la evolución de la enfermedad, siendo la principal característica clínica de presentación en algunos casos conllevando a un fenotipo clínico similar a la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o degeneración corticobasal (DCB) (Bugiani et al., 1999; Stanford et al., 2000). Así, se puede observar un **solapamiento clínico entre DLFT, PSP y DCB** en pacientes con mutaciones en el gen MAPT. Las pruebas de neuroimagen muestran en la mayoría de casos, como hallazgo más característico una atrofia frontal y/o temporal mientras que las pruebas funcionales (SPECT y PET)

muestran una hipoperfusión e hipometabolismo de la parte anterior del cerebro. Hasta la actualidad todos **los cerebros analizados de pacientes con mutaciones en el gen MAPT muestran inclusiones tau-positivas**, si bien la morfología, la composición de isoformas y la distribución de los filamentos y depósitos varían en función del tipo de mutación (van Swieten and Spillantini, 2007).

Por otro lado la región que incluye MAPT se puede dividir en 2 haplotipos mayores, H1 y H2, en función de varios polimorfismos y una inversión de 900 Kb. El genotipo MAPT H1/H1 se ha asociado a un riesgo elevado de padecer PSP o DCB, dos parkinsonimos atípicos en los que la anatomía patológica se caracteriza por la acumulación y depósito anormal de la proteína tau (Pittman et al., 2005). La implicación de este genotipo en la DLFT es más inconsistente. A pesar de la **asociación del genotipo H1/H1 con PSP y DCB**, la utilidad clínica de este como marcador diagnóstico de estas enfermedades es escasa, dado que personas sanas pueden presentarlo y no desarrollar la enfermedad.

La proteína tau, codificada por el gen MAPT, es una fosfoproteína involucrada en el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos jugando un papel importante en el mantenimiento de la integridad neuronal y en el transporte axonal. En el cerebro adulto existen 6 isoformas de tau, todas ellas derivadas del gen MAPT a través del procesamiento alternativo de los exones 2, 3 y 10.

La interacción entre la proteína tau y los microtúbulos es mediada por los dominios repetitivos localizados en posición C-terminal y codificados por los exones 9–12. En función de la presencia de 3 ó 4 de estas repeticiones, podemos subdividir las isoformas de tau en 2 subgrupos principales. Así, la inclusión del exón 10 produce isoformas con 4 repeticiones (4R), isoformas que predominan en los depósitos de tau de PSP y DCB, mientras que la exclusión de este exón proporciona isoformas con 3 repeticiones (3R), que predominan en la DLFT con cuerpos de Pick. En el cerebro adulto, la ratio 4R/3R es aproximadamente 1. Las mutaciones en el gen MAPT causan neurodegeneración a través de la disfunción de la proteína tau, si bien los mecanismos patogénicos subyacentes pueden diferir en función del tipo de mutación. Así, **el principal mecanismo patogénico de algunas de ellas es a través de la afectación del procesamiento del exón 10 (alteración del RNA mensajero) mientras que otras actúan directamente afectando la capacidad de ensamblaje entre tau y los microtúbulos (alteración de la proteína)** (Hutton, 2001).

5.3.2. Gen PGRN

En los últimos años se habían descrito varias familias de DLFT con un patrón autosómico dominante ligadas a la misma región que se encuentra MAPT (región 17q21) sin hallarse mutaciones en este gen. Recientemente se ha demostrado que el

gen PGRN es el causante de estos casos de DLFT (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006), identificándose en los meses posteriores 47 mutaciones diferentes en más de 100 familias (Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/). A pesar de su reciente descripción, la mayoría de estudios epidemiológicos muestran que las **mutaciones en el gen de la PGRN, son la causa más frecuente de DLFT determinada genéticamente**.

Los pacientes afectos de DLFT portadores de mutaciones en PGRN muestran una edad de inicio de la enfermedad muy variable (media de 59 ± 7 años; rango 45-83 años) con una penetrancia de la enfermedad del 50% a los 60 años y superior al 90% a los 70 años (Gass et al., 2006; Le Ber et al., 2007). **El perfil clínico asociado a las mutaciones de PGRN es, en la mayoría de los casos, similar a la DLFT-vf**. Sin embargo, se debe enfatizar que la alteración del lenguaje puede ser el primer síntoma en un porcentaje considerable, conduciendo al diagnóstico de APNF (Gass et al., 2006; Le Ber et al., 2007). También se han descrito casos con el diagnóstico clínico de DCB (Gass et al., 2006). Algunos pacientes presentan al inicio alucinaciones visuales y una severa alteración psiquiátrica con ideas paranoides y delirios, si bien es más frecuente que aparezcan en fases no iniciales de la enfermedad (Le Ber et al., 2007). La aparición de signos parkinsonianos es frecuente en el curso de la enfermedad. Las pruebas de neuroimagen estructural suelen evidenciar atrofia frontal o frontotemporal, que en ocasiones se puede extender al lóbulo parietal, a menudo asimétrica. Estudios comparativos de morfometría a través de análisis vóxel a vóxel han mostrado que pacientes con mutaciones en PGRN presentan una atrofia cerebral más severa que los pacientes sin mutaciones en PGRN, especialmente en la parte superior del lóbulo frontal y en el lóbulo parietal (Whitwell et al., 2007). La neuroimagen funcional también objetiva la existencia de hipometabolismo o hipoperfusión en estas localizaciones. **El examen neuropatológico de los pacientes con mutaciones en PGRN muestra una DLFT con inclusiones ubiquitina positivas-tau-negativas con inclusiones neuronales intranucleares ubiquitin-positivas** (Figura 25) (Lladó et al., 2007).

El gen PGRN codifica un factor de crecimiento de 593 aminoácidos expresado en múltiples tejidos denominado progranulina. En el sistema nervioso central esta proteína se expresa en neuronas del córtex cerebral, especialmente en las células granulosas del hipocampo y en las células de Purkinje del cerebelo y también en microglía activada [27]. La progranulina tiene funciones en el desarrollo, la progresión del ciclo celular y en la inflamación. A nivel cerebral se desconoce su papel, si bien se ha hipotetizado que actuaría en el mantenimiento de la supervivencia neuronal.

La mayoría de mutaciones patogénicas identificadas en el gen PGRN son mutaciones que producen un cambio en la pauta de lectura creando un codón stop prematuro y conduciendo a la degradación del RNA mutado, conllevando que los pacien-

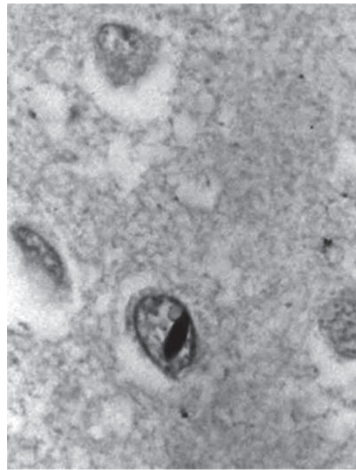


Figura 25. Inclusión neuronal intranuclear ubiquitin-positiva presente en un paciente con una mutación en el gen de la PGRN.

tes portadores heterocigotos de mutaciones en PGRN tengan únicamente un 50% de progranulina en comparación a sujetos sin mutación, sugiriendo que **el principal mecanismo patogénico de las mutaciones de PGRN es la haploinsuficiencia de este gen** (Gass et al., 2006).

5.3.3. Gen CHMP2B

El gen CHMP2B (cromosoma 3) se identificó recientemente en una familia danesa con DLFT-vf. Estudios posteriores han evidenciado que mutaciones en este gen son causa muy infrecuente de DLFT.

5.3.4. Gen VCP

El otro gen causante de DLFT descrito es el gen VCP (cromosoma 9) asociado a un perfil clínico muy específico que incluye miopatía por cuerpos de inclusión, enfermedad ósea de Paget y DLFT-vf.

5.4. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa más frecuente de enfermedad neurodegenerativa con una prevalencia del 3% en personas mayores de 75 años.

Al igual que en las entidades previamente descritas el **diagnóstico de la EP es clínico**, si bien es necesario el estudio patológico para el diagnóstico definitivo. Las principales manifestaciones clínicas de la EP son temblor de reposo, rigidez, acinesia e inestabilidad postural. El examen neuropatológico de pacientes con EP muestra una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra asociada a la formación de cuerpos de Lewy (Spillantini et al., 1997).

El papel de los factores ambientales y genéticos en la patogénesis de la EP ha sido motivo de controversias durante años, existiendo argumentos a favor de las diferentes hipótesis. La implicación de factores genéticos en su etiopatogenia parecía evidente al detectarse la presencia de antecedentes familiares entre un 10% y un 24% de los pacientes con EP. Así, en los últimos años se han descrito **diferentes genes responsables de una EP monogénica (α-sinucleína, Parkin, UCHL-1, PINK1, DJ-1 y LRRK2)** (Lladó, Gaig, Molinuevo, 2006; Tan and Skipper, 2007). A pesar que la etiología genética representa un porcentaje pequeño de todos los casos de EP, estos hallazgos han contribuido a conocer mejor los mecanismos patogénicos de la EP esporádica.

5.4.1. Gen de la α-sinucleína

La primera mutación en el gen de la α-sinucleína (PARK1; cromosoma 4) asociada a una EP con herencia autosómica dominante se identificó en el año 1997 (Polymeropoulos et al., 1997). Posteriormente también se describió que la alteración de dosis génica (duplicaciones o triplicaciones del gen de la α-sinucleína) conduce a una EP (Ibáñez et al., 2004). Sin embargo en conjunto las mutaciones en este gen son una **causa poco frecuente en la EP** familiar. Los pacientes descritos con mutaciones puntuales en este gen presentaban una EP con **edad de inicio más precoz** que la EP esporádica, alrededor de los 45 años, y algunas características atípicas como mioclonias, hipoventilación y una progresión rápida de la enfermedad. Además algunos pacientes presentan un deterioro cognitivo importante, que conlleva al diagnóstico clínico de enfermedad por cuerpos de Lewy (Polymeropoulos et al., 1997). Por otro lado las **duplicaciones** del gen (3 copias del gen normal) conducen a una **enfermedad muy similar a la EP idiopática**, mientras que las familias con **triplicaciones** (4 copias normales del gen) presenta un **fenotipo con un inicio más precoz, rápida progresión y presencia de demencia** (Ibáñez et al., 2004).

El gen de la α-sinucleína consta de 6 exones y codifica una proteína de 140 aminoácidos, la α-sinucleína, que se localiza a nivel presináptico y cuya función aún no está aclarada, si bien conocemos que esta proteína es el principal constituyente de los cuerpos de Lewy. Los estudios genéticos comentados sugieren que tanto la disfunción de la proteína α-sinucleína como su sobreproducción jugarían un papel relevante en

la fisiopatogenia de la EP al comportar, probablemente, su agregación y depósito con la posterior toxicidad y muerte neuronal.

5.4.2. Gen Parkin

En 1998 se describió la primera mutación en el gen Parkin (PARK2; cromosoma 6) como responsable de un parkinsonismo de **inicio precoz y patrón de herencia autosómico recesivo** (Kitada et al., 1998). Posteriormente se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en este gen incluyendo mutaciones puntuales y reordenamientos exónicos como duplicaciones y deleciones (Tan and Skipper, 2007). Las mutaciones en el gen Parkin son las **responsables de aproximadamente el 70% de los parkinsonismos con edad de inicio antes de los 20 años y del 50% de los casos de EP familiar con patrón autosómico recesivo y al menos un miembro afecto por la enfermedad antes de los 45 años** (Periquet et al., 2003). Sin embargo se ha observado que casi la mitad de los pacientes con un parkinsonismo asociado al gen Parkin inician la enfermedad después de los 40 años, presentando en ocasiones una edad de inicio y un fenotipo clínico similar al de los pacientes con EP idiopática.

Las mutaciones en este gen producen habitualmente un **parkinsonismo simétrico de lenta progresión, acompañado frecuentemente de distonía focal en el pie e hiperreflexia** en extremidades inferiores. Su edad de inicio suele ser inferior a los 40 años, incluso antes de los 20. Los síntomas parkinsonianos suelen **responder muy bien al tratamiento con levodopa aunque con aparición precoz de discinesias** (von Coelln, Dawson, Dawson, 2004). Los pacientes portadores de mutaciones en el gen Parkin presentan en el estudio neuropatológico una pérdida neuronal en la sustancia negra pero a diferencia de la EP idiopática **no presenta cuerpos de Lewy** (Mori et al., 1998).

El gen Parkin codifica la **proteína parkina**. Dicha proteína actúa como una ligasa de la ubiquitina, formando parte del sistema ubiquitina-proteosoma, el cual esta implicado en las vías celulares de degradación proteica. Las diferentes mutaciones descritas hasta la actualidad causan una proteína defectiva sugiriendo que la pérdida de función de esta implicaría el **fallo del sistema ubiquitina-proteosoma**, conduciendo a la acumulación de proteínas tóxicas a nivel cerebral y la consiguiente muerte neuronal. Estos hallazgos ponen de manifiesto que el sistema ubiquitina-proteosoma podría jugar un papel importante en la patogenia de la EP.

5.4.3. Gen UCHL1

Otra evidencia que la **disfunción del sistema ubiquitina-proteosoma** es importante en la fisiopatogenia de la EP es la descripción de mutaciones en el gen UCHL1

(ubiquitin carboxil-terminal hidrolasa L1; PARK-5, cromosoma 4), el cual codifica por una proteína que actúa en este sistema (Leroy et al., 1998). Sin embargo, las mutaciones en el gen UCHL1 tienen poca relevancia en la práctica clínica ya que representan una causa muy infrecuente de EP.

5.4.4. Gen PINK1

El gen PINK1 (phosphatase and tensin (PTEN)-induced kinase 1; PARK-6; cromosoma 1), al igual que el gen Parkin, es responsable de un **parkinsonismo autosómico recesivo de inicio precoz** (edad inicio entre 24 y 48 años) (Valente et al., 2004), si bien su frecuencia es mucho menor. El cuadro clínico causado por las mutaciones en este gen se caracteriza por un parkinsonismo similar al causado por las mutaciones del gen Parkin, si bien la distonía focal y la hiperreflexia en extremidades inferiores serían menos frecuentes. Este gen codifica una proteína quinasa de la mitocondria, cuya función sería la **transducción de señales mitocondriales** (Valente et al., 2004).

5.4.5. Gen DJ-1

Otro gen causante de **parkinsonismo de inicio precoz con un patrón de herencia autosómico recesivo** con fenotipo clínico muy parecido al asociado al gen Parkin es el gen DJ-1 (PARK-7; cromosoma 1). Las mutaciones en este gen son una causa infrecuente de EP de inicio precoz, representando probablemente menos del 1% de estos casos (Abou-Sleiman, Healy, Wood, 2004). La proteína codificada por este gen, también se localiza en la mitocondria y actuaría **protegiendo la neurona del estrés oxidativo**.

5.4.6. Gen LRRK2

Las mutaciones en el gen LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2; PARK-8; cromosoma 12) fueron descritas en familias con una **EP de inicio tardío con patrón autosómico dominante**, si bien posteriormente se ha visto que también pueden causar un **EP esporádica** (Paisán-Ruiz et al., 2004). Se han descrito diferentes mutaciones en este gen, siendo la mutación G2019S las más frecuente, y presente entre el 5%-6,6% de los casos de EP familiares con herencia autosómica dominante y entre 1-3% de los esporádicos (Di Fonzo et al., 2005). Otra mutación **(R1444G) tiene una frecuencia elevada en el País Vasco**, si bien otros estudios muestran una frecuencia mucho menor en otras zonas (Gaig et al., 2006).

Los pacientes con mutaciones en el gen LRRK2 presentan un parkinsonismo con edad de inicio alrededor de los 50-70 años, calculándose una penetrancia del 17% a

los 50 años que aumenta al 85% a los 70. El síntoma inicial más frecuente es el temblor de reposo, presentando también una asimetría de los signos parkinsonianos, excelente respuesta a la levodopa, desarrollo de las complicaciones motoras (fluctuaciones o discinecias tras 6-8 años de evolución) y habitualmente ausencia de demencia (Paisán-Ruiz et al., 2004). Estas **similitudes con la EP idiopática y su relativa alta frecuencia sugieren que el gen LRRK2 podría ser uno de los genes más implicado en la EP**, lo que se traduce que la búsqueda de mutaciones en este gen podría tener un papel relevante en la práctica clínica. El estudio anatomopatológico de algunos pacientes con mutaciones en el gen LRRK2 es sorprendentemente heterogéneo, incluso dentro de una misma familia.

La proteína codificada por el gen LRRK2 es la dardarina, cuyo nombre deriva de la palabra vasca darda (temblor). La dardarina probablemente presente múltiples funciones siendo una de las más importantes su actividad tirosina-quinasa catalítica (Paisán-Ruiz et al., 2004). El mecanismo patogénico a través del cual actuarían las mutaciones en este gen es probablemente la **hiperfosforilación de proteínas implicadas en la neurodegeneración (proteína tau y α-sinucleína), lo que provocaría su agregación y depósito neuronal** con la consecuente neurodegeneración.

5.5. Prionopatías

Las prionopatías o encefalopatías espongiformes transmisibles son un grupo de enfermedades neurodegenerativas cuyo agente causal es el prión. Las cuatro entidades que forman este grupo son la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), enfermedad de Gerstman-Straüssler-Scheinken (GSS), insomnio familiar fatal (IFF) y Kuru (Sánchez-Valle and Saiz, 2002).

La ECJ es la prionopatía más frecuente. En el 85% de los casos es esporádica, si bien, en un **10-15% de los casos existe un patrón de herencia autosómico dominante**. En estos casos habitualmente se encuentran mutaciones en el **gen de la proteína priónica** (PRNP; cromosoma 20). La edad de inicio más frecuente de la ECJ se sitúa entre los 55 y 75 años y clínicamente se caracteriza por un deterioro cognitivo habitualmente de rápida evolución, afectación cerebelosa y trastornos visuales. La mayoría de los pacientes (90%) suelen fallecer en el año del diagnóstico, si bien existen algunos casos con supervivencia superior a los 10 años. A nivel neuropatológico los hallazgos histológicos característicos en la ECJ son la espongiosis, la pérdida neuronal, la astrocitosis y la formación de placas positivas de proteína priónica. El cambio espongiforme consiste en una fina vacuolización del neurópilo de la sustancia gris.

El IFF se caracteriza clínicamente por un cuadro progresivo de insomnio intratable acompañado de disautonomía, alteraciones motoras, mioclonias, ataxia y demen-

cia. Frecuentemente es heredado de forma autosómica dominante y asociado a una mutación en el codón 178 del gen PRNP si bien también se han descrito casos esporádicos. La neuropatología del IFF se caracteriza por una degeneración selectiva del tálamo y los núcleos olivares inferiores.

La enfermedad de GSS presenta un curso más prolongado que los casos anteriores (2-5 años) y su clínica se caracteriza por una ataxia cerebelosa y síntomas pseudobulbares, disartria y paraparesia espástica, siendo la demencia de aparición tardía[63]. También presenta un patrón de herencia autosómica dominante y la mutación más frecuentemente descrita se encuentra en el codón 102 del gen PRNP. En los estudios patológicos de pacientes afectos de GSS, se observa acumulación de placas de amiloide con proteína priónica en cerebro y cerebelo.

El Kuru fue descrito en Nueva Guinea en un grupo tribal con ritos de canibalismo. Clínicamente cursa con inestabilidad postural y temblor en estadios iniciales, apareciendo posteriormente un deterioro cognitivo. La supervivencia media es de 1 año.

5.6. Conclusión

Hemos revisado las enfermedades neurodegenerativas determinadas genéticamente más prevalentes y los principales genes implicados en cada una de ellas. El descubrimiento de las alteraciones genéticas en dichos genes, junto con la descripción de diferentes mecanismos patogénicos a través de los cuales estos conducirían a la neurodegeneración han permitido entender mejor cuales son los posibles mecanismos implicados en la fisiopatogenia de la neurodegeneración. Además los hallazgos genéticos son de importante utilidad clínica pues permiten confirmar el diagnóstico de estas enfermedades y, como se comenta en otro capítulo, la posibilidad de realizar un consejo genético. En un futuro la identificación de nuevos genes determinantes o que actúen como factores de riesgo para padecer enfermedades neurodegenerativas nos aportarán nueva información en la fisiopatogenia de las mismas, favoreciendo el desarrollo de nuevas terapias específicas.

Bibliografía

Abou-Sleiman, P. M.; Healy, D. G.; Wood, N. W. (2004). Causes of Parkinson's disease: genetics of DJ-1. *Cell and Tissue Research* 3:185-8.

Alarcón, M.; Plomin, R.; Fulker, D. W.; Corley, R.; DeFries, J. C. (1998). Multivariate path analysis of specific cognitive abilities data at 12 years of age in the Colorado Adoption Project. *Behavior Genetics* 28:255-64.

Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. hhtp://www.molgen.ua.ac.be/admutacions/.

Alzhemier's Disease Collaborative Group. (1993). Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 342:737-8.

American-Psychiatric-Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (DSM-IV-TR)*. Washington, D.C.: American-Psychiatric-Association.

Andrés-Pueyo, A. (1997). *Manual de Psicología Diferencial*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

Andrés-Pueyo, A.; Navarro Montes, J. (2001). *Psicología de la Personalidad*. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya.

Ariza, M.; Pueyo, R.; Matarín M.M.; Junqué, C.; Mataró, M.; Clemente, I.; Moral, P.; Poca, M.A.; Garnacho, A.; Sahuquillo, J. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006, 77:1106-1107.

Baaré, W.F.; Hulshoff Pol, H.E.; Boomsma, D.I.; Posthuma, D.; de Geus, E.J.; Schnack, H.G.; van Haren, N.E.; van Oel, C.J.; Kahn, R.S. (2001) Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral Cortex 11:816-24*.

Baddeley, A. (1992) Working memory. *Science* 255:556-559.

Baker, M.; Mackenzie, I.R.; Pickering-Brown, S.M.; et al. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome17. *Nature* 442:916-9.

Ball, D. (2008). Addiction science and its genetics. *Addiction* 103:360-367.

Barnett, J.H.; Heron, J.; Ring, S.M.; Golding, J.; Goldman, D.; Xu, K.; Jones, P.B. (2007) Gender-specific effects of the catechol-O methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *American Journal of Psychiatry* 164:142-9.

Bartley, A.J.; Jones, D.W.; Weinberger, D.R. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain*. 1997 Feb;120 (Pt 2):257-69.

Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.; Clemente, I.C.; López-Alomar, A.; Bargalló, N.; Mercader, J.M.; Moral, P. (2002) Relationship among (1)H-magnetic resonance spectros-

copy, brain volumetry and genetic polymorphisms in humans with memory impairment. *Neuroscience Letters* 26:177-80.

Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.; Clemente, I.C.; Serra-Grabulosa, J.M.; Guardia, J.; López-Alomar, A.; Sánchez-Aldeguer, J.; Mercader, J.M.; Bargalló, N.; Olondo, M.; Moral, P. (2001) MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiology of Aging* 22:49-59.

Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.; López, A.; Valveny, N.; Moral, P.; Gálvez, E.; López, T.; Moya, A.; Navarro, J.L.; Clemente, I. (1999). Apo E influences declarative and procedural learning in age-associated memory impairment. *Neuroreport* 10:2923-2927.

Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.; Serra-Grabulosa, J.M.; López-Alomar, A.; Moya, A.; Bargalló, N.; Mercader, J.M.; Moral, P.; Clemente, I.C. (2002) Dopamine *DRD2 Taq I* polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport* 13:1121-1125.

Bartrés-Faz, D.; Martí, M.J.; Junqué, C.; Solé-Padullés, C.; Ezquerra, M.; Bralten, L.B.C.; Gaig, C.; Campdelacreu, J.; Mercader, J.M.; Tolosa, E. (2007) Increased cerebral activity in Parkinson's disease patients carrying the DRD2 *TaqIA A1* allele during a demanding motor *task:* a compensatory mechanism? *Genes, Brain and Behavior* 6:588–592.

Bartrés-Faz, D.; Serra-Grabulosa, J.M.; Sun, F.T.; Solé-Padullés, C.; Rami, L.; Molinuevo, J,L.; Bosch, B.; Mercader, J.M.; Bargalló, N.; Falcón, C.; Vendrell, P.; Junqué, C.; D'Esposito, M. (2007) Functional connectivity of the hippocampus in elderly with mild memory dysfunction carrying the APOE epsilon 4 allele. *Neurobiology of Aging. 2007 Jun 7; [Epub ahead of print]*

Bathum, L.; Christiansen, L.; Jeune, B.; Vaupel, J.; McGue, M.; Christensen, K. (2006). Apolipoprotein e genotypes: relationship to cognitive functioning, cognitive decline, and survival in nonagenarians. *Journal of the American Geriatrics Society* 54:654-658.

Bendixen, M.H.; Nexø, B.A.; Bohr, V.A.; Frederiksen, H.; McGue, M.; Kølvraa, S.; Christensen, K. (2004). A polymorphic marker in the first intron of the Werner gene associates with cognitive function in aged Danish twins. *Experimental Gerontoloty, 2004* 39:1101-1107.

Benítez-Burraco, A. (2008). FOXP2 y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. II: Aspectos moleculares e implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje. *Revista de Neurología* 46:351-359.

Bennet, A.M.; Di Angletantonio, E.; Ye, Z.; Wensley, F.; Dahlin, A.; Ahlbom, A.; Keavney, B.; Collins, R.; Wiman, B.; de Faire, U.; Danesh, J. (2007). Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Journal of the American Medical Association* 298:1300-1311.

Bertolino, A.; Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V.; Rampino, A.; Sinibaldi, L.; Caforio, G.; Petruzzella, V.; Pizzuti, A.; Scarabino, T.; Nardini, M.; Weinberger, D.R.; Dallapiccola, B. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *Journal of Neuroscience* 26:3918 –3922.

Bird, T.D.; Levy-Lahad, E.; Poorkaj, P.; et al. (1996). Wide range in age of onset for chromosome 1—related familial Alzheimer's disease. *Annals Neurology* 4:932-6.

Bondi, M.W.; Houston, W.S.; Eyler, L.T.; Brown, G.G.; (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 64:501–508.

Bookheimer, S.Y.; Strojwas, M.H.; Cohen, M.S.; Saunders, A.M.; Pericak-Vance, M.A.; Mazziotta, J.C.; Small, G.W. (2000) Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 343: 450–456.

Bouchard, T. J.; & McGue, M. (2002). Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of Neurobiology* 54:4-45.

Braak, H.; Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathoogyl* 82:239-259.

Brewer, J. A.; & Potenza, M. N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology* 75:63-75.

Brown, G. W.; & Harris, T. (1978). Social origins of depression: a reply. *Psychological Medicine* 8:577-588.

Bruder, G.E.; Keilp, J.G.; Xu, H.; Shikhman, M.; Schori, E.; Gorman, J.M.; Gilliam, T.C. (2007) Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biological Psychiatry* 58:901-7.

Brunner, H. G.; Nelen, M.; Breakefield, X. O., Ropers, H. H.; & van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262:578-580.

Bueller, J.A.; Aftab, M.; Sen, S.; Gomez-Hassan, D.; Burmeister, M.; Zubieta, J.K. (2006) BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological Psychiatry* 59:812-815.

Bugiani, O.; Murrell, J.R.; Giaccone, G.; et al. (1999). Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in Tau. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 58:667-77.

Burwick, R.M.; Ramsay, P.P.; Haines, J.L.; Hauser, S.L.; Oksenberg, J.R.; Pericak-Vance, M.A.; Schmidt, S.; Compston, A.; Sawcer, S.; Cittadella, R.; Savettieri, G.; Quattrone, A.; Polman, C.H.; Uitdehaag, B.M.; Zwemmer, J.N.; Hawkins, C.P.; Ollier, W.E.; Weatherby, S.; Enzinger, C.; Fazekas, F.; Schmidt, H.;

Schmidt, R.; Hillert, J.; Masterman, T.; Hogh, P.; Niino, M.; Kikuchi, S.; Maciel, P.; Santos, M.; Rio, M.E.; Kwiecinski, H.; Zakrzewska-Pniewska, B.; Evangelou, N.; Palace, J.; Barcellos, L.F. (2006). APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity: some answers. *Neurology* 66:1373-1383.

Butcher, L.M.; Davis, O.S.P.; Graig, I.W.; Plomin, R. (2007). Genomewide QTL association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K SNP microarrays. *Genes, Brain and Behavior,* Dec 18 [Epub ahead of print].

Cairns, N.J.; Bigio, E.H.; Mackenzie, I.R.; et al. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathology (Berl)* 114:5-22

Caldú, X.; Vendrell, P.; Bartrés-Faz, D.; Clemente, I.; Bargalló, N.; Jurado, M.A.; Serra-Grabulosa, J.M., Junqué, C. (2007) Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage* 34:1437-44.

Campion, D.; Dumanchin, C.; Hannequin, D.; et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal of Human Genetics* 65:664-70.

Canli, T.; & Lesch, K.-P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 10:1103-1109.

Cardno, A. G.; & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics Part A* 97:12-17.

Carmelli, D.; DeCarli, C.; Swan, G.E.; Jack, L.M.; Reed, T.; Wolf, P.A. (1998). Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 29:1177-1181.

Caron, M. G. (1996). Images in neuroscience. Molecular biology, II. A dopamine transporter mouse knockout. *The American Journal Of Psychiatry* 153:1515-1515.

Carver, C. S.; & Scheier, M. F. (1998). *Teorías de la Personalidad*. México: Prentice-Hall Hispanoamericana.

Caspi, A.; McClay, J.; Moffitt, T. E.; Mill, J.; Martin, J.; Craig, I. W.; Taylor, A.; & Poulton, R. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science* 297:851-854.

Caspi, A.; Moffitt, T. E.; Cannon, M.; McClay, J.; Murray, R.; Harrington, H.; Taylor, A.; Arseneault, L.; Williams, B.; & Braithwaite, A. (2005). Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biological Psychiatry* 57:1117-1127.

Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T. E.; Taylor, A.; Craig, I. W.; Harrington, H.; McClay, J.; Mill, J.; Martin, J.; Braithwaite, A.; & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 301:386-389.

Caspi, A.; Williams, B.; Kim-Cohen, J.; Craig, I.W.; Milne, B.J.; Poulton, R.; Schalkwyk, L.C.; Taylor, A.; Werts, H.; Moffitt, T.E. (2007) Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* USA 104, 18860-18865.

Chen, J.; Lipska, B.K.; Halim, N.; Ma, Q.D.; Matsumoto, M.; Melhem, S.; Kolachana, B.S.; Hyde, T.M.; Herman, M.M.; Apud, J.; Egan, M.E.; Kleinman, J.E.; Weinberger, D.R. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-o-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics* 75:807–821.

Cloninger, C. R.; Przybeck, T. R.; Svrakic, D. M.; & Wetzel, R. D. (1994). *The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use*. St. Louis, MO: Center for psychobiology of personality, Washington University.

Cloninger, C. R.; Van Eerdewegh, P.; Goate, A.; Edenberg, H. J.; Blangero, J.; Hesselbrock, V.; Reich, T.; Nurnberger, J.; Jr., Schuckit, M.; Porjesz, B.; Crowe, R.; Rice, J. P.; Foroud, T.; Przybeck, T. R.; Almasy, L.; Bucholz, K., Wu, W.; Shears, S.; Carr, K.; Crose, C.; Willig, C.; Zhao, J.; Tischfield, J. A.; Li, T. K.; & Conneally, P. M. (1998). Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *American Journal Of Medical Genetics* 81:313-317.

Comings, D.E.; Wu, S.; Rostamkhani, M.; McGue, M.; Lacono, W.G.; Cheng, L.S.-C.; MacMurray, J.P. (2003). Role of the cholinergic 2 muscarinic receptor (CHRM2) gene in cognition. *Molecular Psychiatry* 8:10-11.

Cooper, J. A.; Sagar, H. J.; Jordan, N.; Harvey, N. S.; Sullivan, E. V. (1991) Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114:2095-2122.

Corder, E.H.; Saunders, A.M.; Risch, N.J.; Strittmatter, W.J.; Schmechel, D.E.; Gaskell, P.C.; Rimmler, J.B.; Locke, P.A.; Conneally, P.M.; Schmader, K.E.; Small, G.W.; Roses, A.D.; Haines, J.L.; Pericak Vance, M.A. (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 3 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 7:180-184.

Corder, E.H., Saunders, A.M.; Strittmatter, W.J.; Schmechel, D.E.; Gaskell, P.C.; Small, G.W.; Roses, A.D.; Haines, J.L.; Pericak-Vance, M.A. (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261:921-3.

Costa, P. T.; & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Crocq, M. A.; Mant, R.; Asherson, P.; Williams, J.; Hode, Y.; Mayerova, A.; Collier, D.; Lannfelt, L.; Sokoloff, P.; & Schwartz, J. C. (1992). Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *Journal Of Medical Genetics* 29:858-860.

Cruts, M.; Gijselinck, I.; van der Zee, J.; et al. (2006). Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442:920-4.

Davignon, J.; Gregg, R.E.; Sing, C.F. (1988). Apolipoprotein E polymorphisms and atherosclerosis. *Arterioesclerosis* 8:1-21.

De Frias, C.M.; Annerbrink, K.; Westberg, L.; Eriksson, E.; Adolfsson, R.; Nilsson, LG. (2005) Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17:1018-25.

De Quervain, D.J-F.; Henke, K.; Aerni, A.; Coluccia, D.; Wollmer, A.; Hock, C.; Nitsch R.M.; Papassotiropoulos, A. (2003) A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nature Neuroscience* 6:1141-1142.

De Quervain, D.J.F.; Kolassa, I-T.; Ertl, V.; Onyut, P.L.; Neuner, F.; Elbert, T.; Papassotiropoulos, A. (2007) A deletion variant of the *a*2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nature Neuroscience* 10:1137-1139.

De Quervain, D.J-F.; Papassotiropoulos, A. (2006). Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:4270–4274.

Deary, I.J.; Whiteman, M.C.; Pattie, A; Starr, J.M.; Hayward, C.; Wright, A.F.; Visscher, P.M.; Tynan, M.C.; Whalley, L. J. (2004) Apolipoprotein e gene variability and cognitive functions at age 79: a follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychology and Aging* 19:367-71.

Deary, I.J.; Spinath, F.M.; Bates, T.C. (2006). Genetics of intelligence. *European Journal of Human Genetics* 14:690-700.

Dempster, E.; Toulopoulou, T.; McDonald, C.; Bramon, E.; Walshe, M.; Filbey, F.; Wickham, H.; Sham, P.C.; Murray, R.M.; Collier, D.A. (2005) Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* 134:73-75.

Di Fonzo, A.; Rohe, C.F.; Ferreira, J.; et al. (2005). A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 365:412-5.

Diaz-Asper, C.M.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Straub, R.E.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. (2008) Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biological Psychiatry* 63:72-9.

Dick, D.M.; Aliev, F.; Kramer, J.; Wang, J.C.; Hinrichs, A.; Bertelsen, S.; Kuperman, S.; Schuckit, M.; Nurnberger, J.; Edenberg, H.J.; Porjesz, B.; Begleiter, H.; Heselbrock, V.; Goate, A.; Bierut, L. (2007). Association of CHRM2 with IQ: converging evidence for a gene influencing intelligence. *Behavioral Genetics* 37:265-272.

DiFiglia, M.; Sapp, E.; Chase, K.O. (1995). Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 14:1075-81

Dina, C.; Nemanov, L.; Gritsenko, I.; Rosolio, N.; Osher, Y.; Heresco-Levy, U.; Sariashvilli, E., Bachner-Melman, R., Zohar, A. H., Benjamin, J., Belmaker, R. H.; & Ebstein, R. P. (2005). Fine mapping of a region on chromosome 8p gives evidence for a QTL contributing to individual differences in an anxiety-related personality trait: TPQ harm avoidance. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 132:104-108.

Ebstein, R. P. (2006). The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Molecular Psychiatry* 11:427-445.

Ebstein, R. P.; Novick, O.; Umansky, R.; Priel, B.; Osher, Y.; Blaine, D.; Bennett, E. R.; Nemanov, L.; Katz, M.; & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics* 12:78-80.

Egan, M.F.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Callicot, J.H.; Mazzanti, C.M.; Straub, R.E.; Goldman, D.; Weinberger, D.R. (2001) Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98:6917–6922.

Egan, M.F.; Kojima, M.; Callicott, J.H.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Bertolino, A.; Zaitsev, E.; Gold, B.; Goldman, D.; Dean, M.; Lu, B.; Weinberger, D.R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-269.

Eisenberger, N. I.; Way, B. M.; Taylor, S. E.; Welch, W. T.; & Lieberman, M. D. (2007). Understanding Genetic Risk for Aggression: Clues From the Brain's Response to Social Exclusion. *Biological Psychiatry* 61:1100-1108.

Ekelund, J.; Lichtermann, D.; Jarvelin, M. R.; & Peltonen, L. (1999). Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *The American Journal Of Psychiatry* 156:1453-1455.

Espeseth, T.; Westlye, L.T.; Fjell, A.M.; Walhovd, K.B.; Rootwelt, H., Reinvang, I. (2008). Accelerated ate-related cortical thining in healthy carriers of apolipoprotein e4. *Neurobiology of Aging* 29:329-340.

Evans, P.D.; Gilbert, SL.; Mekel-Bobrov, N.; Vallender, E.J.; Anderson, J.R.; Vaez-Azizi, L.M.; Tishkoff, S.A.; Hudson, R.R.; Lahn, B.T. (2005). Microcephalin, a gene regulating brain size, continues to evolve adaptively in humans. *Science* 309:1717-1720.

Eysenck, H. J.; & Eysenck, M. W. (1987). *Personalidad y Diferencias Individuales*. Madrid: Pirámide.

Fanous, A. H.; Neale, M. C.; Gardner, C. O.; Webb, B. T.; Straub, R. E.; O'Neill, F. A.; Walsh, D.; Riley, B. P.; & Kendler, K. S. (2007). Significant correlation in linkage signals from genome-wide scans of schizophrenia and schizotypy. *Mol Psychiatry* 12:958-965.

Faraone, S. V.; Biederman, J.; & Monuteaux, M. C. (2000). Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 18:1-16.

Farrer, L.A.; Cupples, L.A.; Haines, J.L.; Hyman, B.; Kukull, W.A.; Mayeux, R.; Myers, R.H.; Pericak-Vance, M.A.; Risch, N.; van Duijn, C.M. (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 278:1349-56.

Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R. M.; Gray, J. A.; Aguilar, R. l.; Gil, L.; Giménez-Llort, L.; Tobeña, A.; Bhomra, A.; Nicod, A.; Mott, R.; Driscoll, P.; Dawson, G. R.; & Flint, J. (2002). A quantitative trait locus influencing anxiety in the laboratory rat. *Genome Research* 12:618-626.

Floderus-Myrhed, B.; Pedersen, N.; & Rasmuson, I. (1980). Assessment of heritability for personality, based on a short-form of the Eysenck Personality Inventory: a study of 12,898 twin pairs. *Behavior Genetics* 10:153-162.

Frodl, T.; Schüle, C.; Schmitt, G.; Born, C.; Baghai, T.; Zill, P.; Bottlender, R.; Rupprecht, R.; Bondy, B.; Reiser, M.; Möller, H.J.; Meisenzahl, E.M. (2007) Association of the brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry* 64:410-6.

Froehlich, T.E.; Lanphear, B.P.; Dietrich, K.N.; Cory-Slectha, D.A.; Wang, N.; Kahn, R.S. (2007) Interactive effects of a DRD4 polymorphism, lead and sex on executive functions in children. *Biological Psychiatry* 62:243-249.

Fullerton, J.; Cubin, M.; Tiwari, H.; Wang, C.; Bomhra, A.; Davidson, S.; Miller, S.; Fairburn, C.; Goodwin, G.; Neale, M. C.; Fiddy, S.; Mott, R.; Allison, D. B.; Flint, J. (2003). Linkage analysis of extremely discordant and concordant

sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *American Journal Of Human Genetics* 72:879-890.

Gaig, C.; Ezquerra, M.; Marti, M.J.; Muñoz, E.; Valldeoriola, F.; Tolosa, E. (2006). LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. *Archives of Neurology* 63 3:377-82.

Gallinat, J.; Strohle, A.; Lang, U. E.; Bajbouj, M.; Kalus, P.; Montag, C.; Seifert, F.; Wernicke, C.; Rommelspacher, H.; Rinneberg, H.; & Schubert, F. (2005). Association of human hippocampal neurochemistry, serotonin transporter genetic variation, and anxiety. *NeuroImage* 26:123-131.

Gass, J.; Cannon, A.; Mackenzie, I.R.; et al. (2006). Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Human Molecular Genetics* 15:2988-3001.

Gelernter, J.; Kranzler, H.; Lacobelle, J. (1998) Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase (TPH), dopamine transporter protein (SLC6A3), D3 dopamine receptor (DRD3), apolipoprotein E (APOE), mu opioid receptor (OPRM1), and ciliary neurotrophic factor (CNTF)). *Genomics* 52:289-297.

Glahn, D.C.; Thompson, P.M.; Blangero, J. (2007) Neuroimaging endophenotypes: strategies for finding genes influencing brain structure and function. *Human Brain Mapping* 28:488-501.

Goate, A.; Chartier-Harlin, M.C.; Mullan, M.; et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer´s disease. *Nature* 349:704-706.

Gogos, J. A.; Morgan, M.; Luine, V.; Santha, M.; Ogawa, S.; Pfaff, D.; I Karayiorgou, M. (1998) Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 95:9991-9996.

Goldberg, T.E.; Iudicello, J.; Russo, C.; Elveva, B.; Straub, R.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. (2008) BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biological Psychology* 77:20-4.

Gornick, M. C.; Addington, A.; Shaw, P.; Bobb, A. J.; Sharp, W.; Greenstein, D.; Arepalli, S.; Castellanos, F. X.; & Rapoport, J. L. (2007). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 144:379-382.

Gosso, F.M.; de Geus, E.J.C.; Polderman T.J.C.; Boomsma, D.I.; Posthuma, D.; Heutink, P. (2007). Exploring the functional role of the CHRM2 gene in human

cognition: results from a dense genotyping and brain expression study. *BMC Medical Genetics* 8:66.

Gottesman, II; & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-45.

Gould, T. D.; & Gottesman, II. (2006). Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain and Behavior* 5:113-119.

Gray, J. A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In H. J. Eysenck (Ed.), *A model for personality*. Berlin: Springer.

Han, S.D.; Houston, W.S.; Jak, A.; Eyler, L.T.; Nagel, B.J.; Fleisher, A.S.; Brown, G.G.; Corey-Bloom, J.; Salmon, D.P.; Thal, L.J.; Bondi, M.W. (2007) Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiology of Aging* 28:238–247.

Hansell, N.K.; James, M:R.; Duffy, D.L.; Birley, A.J.; Luciano, M.; Geffen, G.M.; Wright, M.J.; Montgomery, G.W.; Martin, N.G. (2006). Effect of the BDNF V166M polymorphism on working memory in healhy adolescents. *Genes, Brain and Behavior* 6:260-268.

Hariri, A. R.; Mattay, V. S.; Tessitore, A.; Kolachana, B.; Fera, F.; Goldman, D.; Egan, M. F.; & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human. *Amygdala* 297:400-403.

Hariri, A.R; Goldberg, T.E.; Mattay, V.S.; Kolachana, B.S.; Callicott, J.H.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. (2003). Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism Affects Human Memory-Related Hippocampal Activity and Predicts Memory Performance. *Journal of Neuroscience* 23:6690–6694.

Harris, S.E.; Fox, H.; Wright, A.F.; Hayward, C.; Starr, J.M.; Whalley, L.J.; Deary, I.J. (2006) The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. *Molecular Psychiatry* 11:505-513.

Harris, S.E.; Fox, H.; Wright, A.F.; Haywards, C.; Starr, J.M.; Whalley, L.J.; Deary, I.J. (2007). A genetic association analysis of cognitive ability and cognitive ageing using 325 markers for 109 genes associated with oxidative stress or cognition. *BMC Neuroscience* 8:243.

Heath, A. C.; Eaves, L. J.; & Martin, N. G. (1989). The genetic structure of personality III. Multivariate genetic item analysis of the EPQ scales. *Personality and Individual Differences* 10:877-888.

Helkala, E.L.; Koivisto, K.; Hanninen, T.; Vanhanen, M.; Kervinen, K.; Kuusisto, J.; Mykkanen, L.; Kesaniemi, Y.A.; Laakso, M.; Riekkinen, P. (1996). Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neuroscience Letters* 204:177-180.

Henquet, C. C.; Krabbendam, L.; Spauwen, J.; Kaplan, C.; Lieb, R.; Wittchen, H.-U.; & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for

psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330:11-11.

Ho, B.C.; Milev, P.; O'Leary, D.S.; Librant, A.; Andreasen, N.C.; Wassink, T.H.; (2006) Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 63:731-40.

Ho, B.C.; Andreasen, N.C.; Dawson, J.D.; Wassink, T.H. (2007) Association between brain derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *American Journal Psychiatry 2007* 164:1890-9.

Ho, B.C.; Wassink, T.H.; O'Leary, D.S.; Sheffield, V.C.; Andreasen, N.C. (2005) Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular Psychiatry* 10:287-98.

Huang, X.; Chen, P.; Kaufer, D.I.; Tröster, A.I.; Poole, C. (2006). Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Archives of Neurology* 63:189-193.

Huentelman, M.J.; Papassotiropoulos, A.; Craig, D.W.; Hoerndli, F.J.; Pearson, J.V.; Huynh, K. D.; Corneveaux, J., Hänggi, J.; Mondadori, C.R.A.; Buchmann, A; Reiman E.M.; Henke K.; de Quervain, D..J.F.; Stephan, D.A. Calmodulin binding transcription activator 1 (CAMTA1) alleles predispose human episodic memory performance (2007). *Human Molecular Genetics* 16:1469–1477.

Hulshoff Pol, H.E.; Schnack, H.G.; Posthuma, D.; Mandl, R.C.W.; Baaré, W.F.; van Oel, C.; van Haren, N.E.; Collins, D.L.; Evans, A.C.; Amunts, K.; Bürgel, U.; Zilles, K.; de Geus, E.; Boomsma, D.I.; Kahn, R.S. (2006). Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *Journal of Neuroscience* 26:10235-1042.

Huntington's disease collaborative research group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntinton's disease chromosomes. *Cell* 72:971-83

Huotari, M.; Gogos, J. A.; Karayiorgou, M.; Koponen, O.; Forsberg, M.; Raasmaja, A.; et al. (2002) Brain catecholamine metabolism in catechol Omethyltransferase (COMT)-deficient mice. *European Journal of Neuroscience* 15:246-256.

Hutton, M. (2001). Missense and splice site mutations in tau associated with FTDP-17: multiple pathogenic mechanisms. Neurology 56:S21-S25.

Hutton, M.; Lendon, C.L.; Rizzu, P.; et al. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393:702-5.

Ibáñez, P.; Bonnet, A.M.; Débarges, B.; et al. (2004). Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364:1169-71.

Ingram, E.M.; Spillantini, MG. (2002). Tau gene mutations: dissecting the pathogenesis of FTDP-17. *Trends in Molecular Medicine* 8:555-62.

Johnson, W.; Bouchard Jr, T.J.; McGue, M.; Segal, N.L.; Tellegen, A.; Keyes, M.; Gottesman, I.I. (2007). Genetic and environtmental influences on the Verbal-Perceptual-Image Rotation (VPR) model of the structure of mental abilities in the Minnesota study of twins reared appart. *Intelligence* 35:542-562.

Johnson, W.; Bouchard Jr., T. J. (2005). The Structure of Human Intelligence: It's verbal, perceptual, and image rotation (VPR), not fluid and crystallized. *Intelligence* 33:393-416.

Jorm, A.F.; Mather, K.A.; Butterworth, P.; Anstey, K.J.; Christensen, H.; Easteal, S. (2007). APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology* 21:1-8.

Kahn, R. S.; Khoury, J.; Nichols, W. C.; & Lanphear, B. P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *The Journal of Pediatrics* 143:104-110.

Kang, A. M.; Palmatier, M. A.; Kidd, K. K. (1999) Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Biological Psychiatry*46:151-160.

Khachaturian, A.S.; Corcoran, C.D.; Mayer, L.S.; Zandi, P.P.; Breitner, J.C. (2004) Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Archives of General Psychiatry* 61:518-24.

Kitada, T.; Asakawa, S.; Hattori, N.; et al. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature 392:605-8.

Kovas, Y.; & Plomin, R. (2006). Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends In Cognitive Sciences* 10:198-203.

Lane H-Y.; Liu Y-C.; Huang, C-L.; Hsieh, C-L.; Chang, Y-L.; Chang, L.; Chang, Y. C.; Chang, W-H. (2008) Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT 2ª and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 33:47-53.

Launer, L.J.; Andersen, K.; Dewey, M.E.; et al. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 52:78-84.

Laws, S.M.; Clarnette, R.M.; Taddei, K.; Martins, G.; Paton, A.; Hallmayer, J.; Almeida, O.P.; Groth, D.M.; Gandy, S.E.; Förstl, H.; Martins, R.N. (2002)

APOE-epsilon4 and APOE -491A polymorphisms in individuals with subjective memory loss. *Molecular Psychiatry* 7:768-775.

Le Ver, I.; van der Zee, J.; Hannequin, D.; et al. (2007). Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Human Mutation* 28:846-55.

Lehtovirta, M.; Laakso, M.P.; Frisoni, G.B.; Soininen, H. (2000) How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. *Neurobiology of Aging 2000* 21:293-300.

Lemaître, H.; Crivello, F.; Dufouil, C.; Grassiot, B.; Tzourio, C.; Alpérovitch, A.; Mazoyer, B. (2005) No epsilon4 gene dose effect on hippocampal atrophy in a large MRI database of healthy elderly subjects. *Neuroimage* 15:1205-1213.

Leroy, E.; Boyer, R.; Auburger, G.; et al. (1998). The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395:451-2.

Li, D.; Sham, P. C.; Owen, M. J.; & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 15:2276-2284.

Lladó, A.; Gaig, C.; Molinuevo, J.L. (2006). Genética de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes. *Medicina Clínica* (Barcelona) 126:662-70.

Lladó, A.; Sánchez-Valle, R.; Reñé, R.; et al. (2007). Late-onset frontotemporal dementia associated with a novel *PGRN* mutation. *Journal Neural transmission* 114:1051-1054.

Loehlin, J. C. (1992). *Genes and environment in personality development*. Newbury Park, CA: Sage.

Loehlin, J. C.; McCrae, R. R.; Costa, P. T.; Jr., John, O. P. (1998). Heritabilities of common and measure-specific components of the Big Five personality factors. *Journal of Research in Personality* 32:431-453.

Lopez-Leon, S.; Janssens, A. C. J. W.; Gonzalez-Zuloeta Ladd, A. M.; Del-Favero, J.; Claes, S. J.; Oostra, B. A.; van Duijn, C. M. (2007). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*.

Manki, H.; Kanba, S.; Muramatsu, T.; Higuchi, S.; Suzuki, E.; Matsushita, S.; Ono, Y.; Chiba, H.; Shintani, F.; Nakamura, M.; Yagi, G.; & Asai, M. (1996). Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *Journal Of Affective Disorders* 40:7-13.

Mattay, V. S.; Tessitore, A.; Callicott, J. H.; Bertolino, A.; Goldberg, T. E.; Chase, T. N.; *et al.* (2002) Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 51:156-164.

Matthews, S.C.; Simmons, A.N.; Strigo, I.; Jang, K.; Stein, M.B.; Paulus, M.P. (2007). Heritability of anterior cingulate response to conflict: an fMRI study in female twins. *Neuroimage* 38:223-227.

McGuffin, P.; Owen, M. J.; O'Donovan, M. C.; Thapar, A.; & Gottesman, I. I. (1994). *Seminars in psychiatric genetics*. London, England: Gaskell/Royal College of Psychiatrists.

McKhann, G.; Drachman, D.; Folstein, M.; Katzman, R.; Price, D.; Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944.

Mednick, S. A.; Gabrielli, W. F., Jr.; & Hutchings, B. (1984). Genetic influences in criminal convictions: evidence from an adoption cohort. *Science* 224:891-894.

Mekel-Bobrov, N.; Gilbert, S.L.; Evans, P.D.; Vallender, E.J.; Anderson, J.R.; Hudson, R.R.; Tishkoff, S.A.; Lahn, B.T. (2005). Ongoing adaptive evolution of ASPM, a brain size determinant in Homo sapiens. *Science* 309:1720-1722.

Meyer-Lindenberg, A.; Buckholtz, J. W.; Kolachana, B.; Hariri, A. R.; Pezawas, L.; Blasi, G.; Wabnitz, A.; Honea, R.; Verchinski, B.; Callicott, J. H.; Egan, M.; Mattay, V.; Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:6269-6274.

Miyajima, F.; Ollier, W.; Mayes, A.; Jackson, A.; Thacker, N.; Rabitt, P.; Pendleton, N.; Horan, M.; Payton, A. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Vat66Met influences cognitive abilities in the elderly (2007). *Genes, Brain and Behavior*, Oct 31.

Moffitt, T. E. (2005). Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Advances In Genetics* 55:41-104.

Mondadori, R.A.; de Quervain, D. J. F.; Buchmann, A.; Mustovic, H.; Wollmer, M.A.; Schmidt, C.; Boesiger, P.; Hock, C.; Nitsch, R.M.; Papassotiropoulos, A.; Henke, K. Better Memory and Neural Efficiency in Young Apolipoprotein E e4 Carriers (2007). *Cerebral Cortex* 17:1934-1947.

Mori, H.; Kondo, T.; Yokochi, M.; et al. (1998). Pathological and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 51:890-2.

Mosconi, L.; Brys, M.; Glodzik-Sobanska, L.; De Santi, S.; Rusinek, H.; de Leon, M.J. (2007) Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Experimental Gerontology* 42:129-38.

Munafo, M. R.; Clark, T. G.; Moore, L. R.; Payne, E.; Walton, R.; Flint, J. (2003). Genetic Polymorphisms and Personality in Healthy Adults: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 8:471-484.

Munafò, M.R.; Brown, S.M.; Hariri, A.R. (2007) Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *Biological Psychiatry, Oct 17 [Epub ahead of print]*

Neale, B. M.; Sullivan, P. F.; & Kendler, K. S. (2005). A genome scan of neuroticism in nicotine dependent smokers. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 132:65-69.

Neary, D.; Snowden, J.S.; Gustafson, L.; et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 52:1546-54.

Nelson, R. J.; & Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience* 8:536-546.

Nemoto, K.; Ohnishi, T.; Mori, T.; Moriguchi, Y.; Hashimoto, R.; Asada, T.; Kunugi, H. (2006) The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neuroscience Letters* 397:25-9.

Neubauer, A.C.; Spinath, F.M.; Reimann, R.; Angleitner, A.; Borkenau, P. (2000) Influences on two measures of speed of information processing and their relation to psychometric intelligence: Evidence from the German Observational Study of Adult Twins. *Intelligence* 28:264-269.

O'Hara, R.; Schröder, C.M.; Mahadevan, R.; Schatzberg A.F.; Lindley, S.; Fox, S.; Weiner, M.; Kraemer, H.C.; Lin, X.; Gray, H.L.; Hallmayer, J.F. (2007) Serotonin transporter polymorphism, memory, and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol. *Molecular Psychiatry* 12:544–555.

Oriá, R.B.; Patrick, P.D.; Blackman, J.A.; Lima, A.A.; Guerrant, R.L. (2007) Role of apolipoprotein E4 in protecting children against early childhood diarrhea outcomes and implications for later development. *Medical Hypotheses* 68:1099-107.

Oroszi, G.; Lapteva, L.; Davis, E.; Yarboro, C.H.; Weickert, T.; Roebuck-Spencer, T.; Bleiberg, J.; Rosenstein, D.; Pao, M.; Lipsky, P.E.; Goldman, D.; Lipsky, R.H.; Illei, G.G. (2006) The Met66 allele of the functional Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene confers protection against neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* 10:1330-1335.

Paisán-Ruiz, C.; Jain, S.; Evans, E.W.; et al. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron,* 44:595-600.

Panza, F.; D'Introno, A.; Colacicco, A.M., Basile, A.M.; Capurso, C.; Kehoe, P.G.; Capurso, A.; Solfrizzi, V. (2004) Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 111:69-89.

Papassotiropoulos, A.; Stephan D.A.; Huentelman, M.J.; Hoerndl F.J.; Craig, D.W.; F.J.; Pearson, J.V.; Huynh, Brunner, F.; Corneveaux, J.; Osborne, D.; Wollmer, A.; Aerni, A.; Coluccia, D.; Hänggi, J.; Mondadori, C.R.A.; Buchmann, A.; Reiman E.M.; Caselli, R.J.; Henke, K.; de Quervain, D.J.F. (2006) Common Kibra Alleles Are Associated with Human Memory Performance. *Science* 314:475-478.

Papassotiropoulos, A.; Wollmer, A.; Aguzzi, A.; Hock, C.; Nitsch, R.; de Quervain, D.J.F. (2005) The prion gene is associated with human long-term memory. *Human Molecular Genetics* 14:2241–2246.

Peila, R.; White, L.R.; Petrovich, H.; Masaki, K.; Ross, G.W.; Havlik, R.J.; Launer, L.J. (2001) Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke* 32:2882-9.

Periquet. M.; Latouche, M.; Lohmann, E.; et al. (2003). Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 126:1271-8.

Persson, J.; Lind, J.; Larsson, A.; Ingvar, M.; Cruts, M.; Van Broeckhoven, C.; Adolfsson, R.; Nilsson, L.G.; Nyberg, L. Altered brain white matter integrity in healthy carriers of the APOE epsilon4 allele: a risk for AD? *Neurology* 11:1029-1033.

Pezawas, L.; Meyer-Lindenberg, A.; Drabant, E.M.; Verchinski, B.A.; Munoz, K.E.; Kolachana, B.; Egan, M.F.; Mattay, V.; Hariri, A.R.; Weinbenger, D.R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience* 8:828-834.

Pezawas, L.; Verchinski, B.A.; Mattay, V.S.; Callicott, J.H.; Kolachana, B.S.; Straub, R.E.; Egan, M.F.; Meyer-Lindenberg, A.; Weinberger, D.R. (2004) The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience* 24:10099-10102.

Pfefferbaum, A.; Sullivan, E.V.; Carmelli, D. (2001) Genetic regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late life. *Neuroreport* 13:1677-81.

Pittman, A.M.; Myers, A.J.; Abou-Sleiman, P.; et al. (2005). Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal Medicine Genetics* 42:837-46.

Plomin, R.; DeFries, J.C.; McClearn, G.E.; McGuffin, P. (2002) *Genética de la conducta* (4ª Edición). Ariel Ciencia: Barcelona.

Poirier, J.; Aubert, I.; Quirion, R.; Farlow, M.; Nalbantoglu, J.; Gilfix, B.X.; Gauthier, S. (1995) Apolipoprotein e4 allele as a predictor of cholinergic deficits an treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 92:12260-12264.

Polderman, T.J.C.; Posthuma, D.; De Sonneville, L.M.J.; Stins, J.F.; Verhulst, F.C.; Boomsma, D.I. (2007) Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psycology* 76:11-20.

Polk, T.A.; Park, J.; Smith, M.R.; Park, D.C. (2007) Nature versus nurture in ventral visual cortex: a functional magnetic resonance imaging study of twins. *Journal of Neuroscience* 19:13921-13925.

Polvikoski, T.; Sulkava, R.; Maltia, M.; Karnulainen, K.; Vuorio, A.; Verkkoniemi, A.; Niinisto, L.; Halonen, P.; Knotula, K. (1995) Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of b-amyloid proten. *New England Journal of Medicine* 9:1242-1247.

Polymeropoulos, M.H.; Lavedan, C.; Leroy, E.; et al. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 76:2045-7.

Reiman, E.M.; Chen, K.; Alexander, G.E.; Caselli, R.J.; Bandy, D.; Osborne, D.; Saunders, A.M.; Hardy, J. (2004) Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 101:284–289.

Reuter, M.; Küpper, Y.; Henning, J. (2007). Association between a polymorphim in the promotre region of the TPH2 gene and the personality trait of harm avoidance. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10:401-404.

Reynolds, C.A.; Gatz, M.; Berg, S.; Pedersen, N.L. (2007). Genotype-environment interactions: cognitive aging and social factors. *Twin Research and Human Genetics* 10:241-254.

Rhee, S. H.; & Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin* 128:490-529.

Romanos, M.; Freitag, C.; Jacob, C.; Craig, D. W.; Dempfle, A.; Nguyen, T. T.; Halperin, R.; Walitza, S.; Renner, T. J.; Seitz, C.; Romanos, J.; Palmason, H.; Reif, A.; Heine, M.; Windemuth-Kieselbach, C.; Vogler, C.; Sigmund, J.; Warnke, A.; Schafer, H.; Meyer, J.; Stephan, D. A.; & Lesch, K. P. (2008). Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry*.

Rosa, A.; Peralta, V.; Cuesta, M.J.; Zarzuela, A.; Serrano, F.; Martínez-Larrea, A.; Fañanás, L. (2004) New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry* 161:1110-2.

Rosenblatt, A.; Brinkman, R.R.; Liang, K.Y.; et al. (2001). Familial influence on age of onset among siblings with Huntington disease. *Medicine Genetics* 105:399-403.

Rovelet-Lecrux, A.; Hannequin, D.; Raux, G.; et al. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics* 38:24-6.

Salgado-Pineda, P.; Delaveau, P.; Blin, O.; Nieoullon, A. (2005) Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical Neuropharmacology* 28:228-237.

Sánchez-Valle, R.; Lladó, A.; Ezquerra, M.; Rey, M.J.; Rami, L.; Molinuevo, J.L. (2007). A novel mutation in the *psen1* gene (L286P) associated with familiar dementia of Alzheimer type and lobar haematomas. *European Journal of Neurology* 14:1409-12.

Sánchez-Valle, R.; Saiz, A. (2006).Diagnóstico de las encefalopatías espongiformes transmisibles en el ser humano. *Medicina Clinica* 119 (S1):33-37.

Sano, A.; Kondoh, K.; Kakimoto, Y.; Kondo, I. (1993) A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Human Genetics* 91:405–406.

Scott, J. (1993). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Lancet,* 342:696.

Seamans, J. K.; Yang, C. R. (2004) The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology* 74:1-58.

Serra-Grabulosa, J.M.; Salgado-Pineda, P.; Junqué, C.; Solé-Padullés, C.; Moral, P.; López-Alomar, A.; López, T.; López-Guillén, A.; Bargalló, N.; Mercader, J.M.; Clemente, I.C.; Bartrés-Faz, D. (2003) Apolipoproteins E and C1 and brain morphology in memory impaired elders. *Neurogenetics* 4:141-146.

Seshadri, S.; DeStefano, A.L.; Au, R.; Massaro, J.M.; Beiser, A.S.; Kelly-Hayes, M.; Kase, C.S.; D'Agostino, R.B.; DeCarlis, C.; Atwood, L.D.; Wolf, P.A. (2007). Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: a genome-wide association and linkage analysis in the Framingham study. *BMC Medical Genetics* 8(Suppl 1):S15.

Sherman, D. K.; Iacono, W. G.; & McGue, M. K. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *Journal Of The American Academy Of Child And Adolescent Psychiatry* 36:745-753.

Sherrington, R.; Rogaev, E.I.; Liang, Y.; et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754-60.

Slof-Op 't Landt, M. C. T.; van Furth, E. F.; Meulenbelt, I.; Slagboom, P. E.; Bartels, M.; Boomsma, D. I.; & Bulik, C. M. (2005). Eating Disorders: From Twin Studies to Candidate Genes and Beyond. *Twin Research and Human Genetics* 8:467-482.

Small, B.J.; Basun, H.; Bäckman, L. (1998) Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: evidence from very old adults without dementia. *Psychology and Aging* 13:80-87.

Small, B.J.; Rosnick, C.B.; Fatriglioni, L.; Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: a Meta-Analysis. *Psychology and Aging* 19:592-600.

Small, G.W.; Ercoli, L.M.; Silverman, D.H.; Huang, S.C.; Komo, S.; Bookheimer, S.Y.; Lavretsky, H.; Miller, K.; Siddarth, P.; Rasgon, N.L.; Mazziotta, J.C.; Saxena, S.; Wu, H.M.; Mega, M.S.; Cummings, J.L.; Saunders, A.M.; Pericak

Vance, M.A.; Roses, A.D.; Barrio, J.R.; Phelps, M.E. (2000) Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 97:6037–6042.

Small, G.W.; Mazziotta, J.C.; Collins, M.T.; Baxter, L.R.; Phelps, M.E.; Mandelkern, M.A.; Kaplan, A.; La-Rue, A.; Adamson, C.F.; Chang, L.; Guze, B.H.; Corder, E.H.; Saunders, A.M.; Haines, J.L.; Pericak-Vance, M.A.; Roses, A.D. (1995). Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association* 273:942–947.

Smalley, S. L.; McGough, J. J.; Del'Homme, M.; NewDelman, J.; Gordon, E.; Kim, T.; Liu, A.; & McCracken, J. T. (2000). Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Of The American Academy Of Child And Adolescent Psychiatry* 39:1135-1143.

Smith, C.D.; Andersen, A.H.; Kryscio, R.J.; Schmitt, F.A.; Kindy, M.S.; Blonder, L.X.; Avison, M.J. (2002) Women at risk forAD show increased parietal activation during a fluency task. *Neurology* 58:1197–1202.

Soininen, H.; Partanen, K.; Pitkänen, A.; Hallikainen, M.; Hänninen, T.; Helisalmi, S.; Mannermaa, A.; Ryynänen, M.; Koivisto, K.; Riekkinen, P. Sr. (1995) Decreased hippocampal volume asymmetry on MRIs in nondemented elderly subjects carrying the apolipoprotein E epsilon 4 allele. *Neurology* 45:391-392.

Solé-Padullés, C.; Clemente, I.C.; Bartrés-Faz, D. (2004) Marcadores genéticos relacionados con el déficit cognitivo en el envejecimiento. *Anales de Psicología 20:187-204.*

Spillantini, M.G.; Schmidt, M.L.; Lee, V.M.Y.; Trojanowski, J.Q.; Jakes, R.; Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-40.

Stallings, M. C.; Corley, R. P.; Hewitt, J. K.; Krauter, K. S.; Lessem, J. M.; Mikulich, S. K.; Rhee, S. H.; Smolen, A.; Young, S. E.; & Crowley, T. J. (2003). A genome-wide search for quantitative trait loci influencing substance dependence vulnerability in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence* 70:295-307.

Stanford, P.M.; Brooks, W.S.; Teber, E.T.; et al. (2004). Frequency of tau mutations in familial and sporadic frontotemporal dementia and other taupathies. *Journal of neurology* 251:1098-104.

Stanford, P.M.; Halliday, G.M.; Brooks, W.S.; et al. (2000). Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene: expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations. *Brain* 123:880-893.

Strobel, A.; Dreisbach, G.; Müller, J.; Goschke, T.; Brocke, B.; Lesch, K-P. (2007) Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience, 2007* 19:1923-1931.

Sudlow, C.; Martínez González, N.A.; Kim, J.; Clark, C. (2006) Does apolipoprotein E genotype influence the risk of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage? Systematic review and meta analyses of 31 studies among 5961 cases and 17,965 controls. *Stroke* 37:364 70.

Sullivan, E.V.; Pfefferbaum, A.; Swan, G.E.; Carmelli, D. (2001). Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 11:754-62.

Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal Of Psychiatry* 157:1552-1562.

Szeszko, P.R.; Lipsky, R.; Mentschel, C.; Robinson, D.; Gunduz-Bruce, H.; Sevy, S.; Ashtari, M.; Napolitano, B.; Bilder, R.M.; Kane, J.M.; Goldman, D.; Malhotra, A.K. (2005) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Molecular Psychiatry. 2005* 10:631-6.

Tahir, E.; Yazgan, Y.; Cirakoglu, B.; Ozbay, F.; Waldman, I.; & Asherson, P. J. (2000). Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Molecular Psychiatry* **5**:396-404.

Tan, E.K.; Skipper, L.M. (2007). Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Human Mutation* 28:641-53.

Tan, H-T.; Chen, Q.; Sust, S.; Buckholtz, J.W.; Meyers, J.D.; Egan, M.F.; Mattay, V.S.; Meyer-Lindenberg, A.; Callicott, J. (2007) Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences 104:12536-12541.*

Tanzi, R.E.; Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 120:545-55.

Taylor, A. E.; Saint-Cyr, J.A.; Lang, A.E. (1990) Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition 13:211-232.*

Thapar, A.; Langley, K.; Asherson, P.; & Gill, M. (2007). Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *British Journal of Psychiatry* 190:1-3.

Thompson, P.M.; Cannon, T.D.; Narr, K.L.; van Erp, T.; Poutanen, V.P.; Huttunen, M.; Lönnqvist, J.; Standertskjöld-Nordenstam, C.G.; Kaprio, J.; Khaledy, M.; Dail, R.; Zoumalan, C.I.; Toga, A.W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 12:1253-1258.

Tsai, S.J.; Hong, C.J.; Yu, Y.W.; Chen. T.H. (2004) Association study of a brain-derived neurotrophich factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology*, 49:13-16.

Tunbridge, E.M.; Bannerman, D.M.; Sharp, T.; i Harrison, P.J. (2004) Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 24:5331-5335.

Turkheimer, E.; Haley, A.; Waldron, M.; D'Onofrio, B.; Gottesman, I.I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychological Science* 14:623-628.

Valente, E.M.; Abou-Sleiman, P.M.; Caputo, V.; et al. (2004).Hereditary early onsetParkinson's disease is caused by mutations in PINK1. *Science* 304:1158-60.

Van Dyck, C.H.; Malison, R.T.; Jacobsen, L.K.; Seibyl, J.P.; Staley, J.K.; Laruelle, M.; Baldwin, R.M.; Innis, R.B.; Gelernter, J. (2005) Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of SLC6A3 gene. *Journal of Nuclear Medicine* 46:745–751.

van Swieten, J.; Spillantini, M.G. (2007).Hereditary frontotemporal dementia caused by Tau gene mutations. *Brain Pathology* 17:63-73.

von Coelln, R.; Dawson, V.L.; Dawson, T.M. (2004). Parkin-associated Parkinson's disease. *Cell and Tissue Research* 318:175-84.

Wadsworth, S.J.; Corley, R.P.; Hewitt, J.K.; Plomin, R.; DeFries, J.C. (2002). Parent-offspring resemblance for reading performance at 7, 12 and 16 years of age in the ColoradoAdoption Project. *Journal of Child Psychology and Psychiatry 43:769–774.*

Weiss, A., Bates, T. C.; & Luciano, M. (2008). Happiness Is a Personal(ity) Thing: The Genetics of Personality and Well-Being in a Representative Sample 19:205-210.

Whitwell, J.L.; Jack, C.R.Jr.; Baker, M.; et al. (2007). Voxel-based morphometry in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with and without progranulin mutations. *Archives of Neurology* 64:371-6.

Widom, C. S. (1989). Does Violence Beget Violence? A Critical Examination of the Literature. *Psychological Bulletin* 106:3-28.

Willcutt, E. G.; DeFries, J. C.; Pennington, B. F.; Smith, S. D.; Cardon, L. R.; Olson, R. K.; Plomin, R.; DeFries, J. C.; Craig, I. W.; & McGuffin, P. (2003). Genetic etiology of comorbid reading difficulties and ADHD, *Behavioral genetics in the postgenomic era*. (pp. 227-246). Washington, DC, US: *American Psychological Association.*

Williams, G. V.; Goldman-Rakic, P. S. (1995) Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376:572-575.

Wishart, H.A.; Saykin, A.J.; McAllister, T.W.; Rabin, L.A.; McDonald, B.C.; Flashman, L.A.; Roth, R.M.; Mamourian, A.C.; Tsongalis, G.J.; Rhodes, C.H. (2006) Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology* 10:1221-1224.

Xu, H.; Kellendonk, C.B.; Simpson, E.H.; Keilp, J.G.; Bruder, G.E.; Polan,H.J.; Kandel, E.R.; Gilliam, T.C. (2007) DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophrenia Research* 90:104-107.

Xu, M.Q.; St Clair, D.; He, L. (2006). Meta-analysis of association between ApoE epsilon4 allele and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 84:228-235.

Xu, P.T.; Gilbert, J.R.; Qiu, H.L.; Ervin, J.; Rothrock-Christian, T.R.; Hulette, C.; Schmechel, D.E. (1999) Speciffic regional transcription of apolipoprotein E in human brain regions. *American Journal of Pathology* 154:601-611.

Zhang, Y.; Bertolino, A.; Fazio, L.; Blasi, G.; Rampino, A.; Romano, R.; Lee, M.L.T.; Xiao, T.; Papp, A.; Wang, D.; Sadée, W. (2007). Polymoprhisms in human dopamine D2 gene affect gene expresion, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* USA 18:20552-20557.

Zhang, Y.; Bertolino, A.; Fazio, L.; Blasi, G.; Rampino, A.; Romano, R.; Lee, M.L.; Xiao, T.; Papp, A.; Wang, D.; Sadée, W. (2007) Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA 104:20552-7*.

Zivadinov, R.; Weinstock-Guttman, B.; Benedict, R.; Tamaño-Blanco, M.; Hussein, S.; Abdelrahman, N.; Durfee, J.; Ramanathan, M. (2007) Preservation of gray matter volume in multiple sclerosis patients with the Met allele of the rs6265 (Val66Met) SNP of brain-derived neurotrophic factor. *Human Molecular Genetics. 2007 16:2659-2668.*

Zohar, A. H.; Dina, C.; Rosolio, N.; Osher, Y.; Gritsenko, I.; Bachner-Melman, R.; Benjamin, J.; Belmaker, R. H.; & Ebstein, R. P. (2003). Tridimensional personality questionnaire trait of harm avoidance (anxiety proneness) is linked to a locus on chromosome 8p21. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 117:66-69.

Zuckerman, M. (1983). *Biological bases of sensation seeking, impulsivity, and anxiety*. London: Lawrence Erlbaum.

Capítulo VI

Asesoramiento genético

Raquel Sánchez-Valle Díaz
José Luis Molinuevo Guix
Sunsi Martí Carbonell

1. Concepto de asesoramiento genético

El asesoramiento genético consiste en el estudio del riesgo de presentar o transmitir una enfermedad genética, así como el proceso de brindar a los pacientes y/o sus familias una información adecuada acerca de su enfermedad, del riesgo de transmitirla y padecerla y las posibilidades existentes para evitar esta transmisión a sus descendientes, ayudándoles a tomar decisiones informadas. Un diagnóstico genético no sólo repercute en el individuo en riesgo, sino que afecta al resto de miembros de la familia y sus consecuencias (emocionales, éticas, legales, laborales y sociales) superan los límites del ámbito médico habitual. Ello hace que el asesoramiento genético sea de carácter multidisciplinar, e incluye a diferentes tipos de profesionales médicos, genetistas, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, etc.

En 1975, la Sociedad Americana de Genética Humana (http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm) definió asesoramiento genético como: "Proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados a la presentación o riesgo de presentación de un trastorno genético en una familia. Este proceso consiste en el hecho de que diferentes especialistas procuren ayudar al individuo o a la familia a: 1) comprender el diagnóstico, el posible curso de la enfermedad y de los tratamientos disponibles; 2) conocer la manera en que la herencia contribuye al trastorno y al riesgo de recurrencia en determinados pacientes/familias; 3) entender las alternativas para hacer frente al riesgo de recurrencia; 4) elegir una forma de actuación adecuada a su visión del riesgo, a sus objetivos familiares y a sus normas éticas y religiosas, y actuar de acuerdo con esta decisión, y 5) llevar a cabo la mejor adaptación posible al trastorno en el miembro afectado y/o al riesgo de recurrencia".

2. Principios rectores del asesoramiento genético

En la mayoría de los países existe cierto grado de vacío legal respecto al asesoramiento y diagnóstico genético. En ese contexto, son tanto los comités de expertos en bioética como la experiencia clínica acumulada en los procesos de asesoramiento genético los que han definido los principios éticos fundamentales que han de ser tenidos en cuenta y rigen, en la práctica, el proceso de asesoramiento genético (Beauchamp, T.L., Childress, J., 2001; Dyer, A.R., 1997). Estos principios fundamentales son el principio de autonomía, beneficencia, justicia y confidencialidad.

2.1. Autonomía

El principio de autonomía significa el derecho a decidir, de una manera independiente, sin la influencia del médico tratante o de terceras personas, si se quiere recibir o no una información de tipo genético que puede implicar al sujeto. Para poder decidir con autonomía, es fundamental que el sujeto disponga de la información previa necesaria sobre lo que implicaría para él y/o para sus familiares dicha información, y así, tomar dicha decisión de manera informada. Grupos de expertos recomiendan que esta decisión quede reflejada por escrito, al igual que la información proporcionada, al menos de forma sucinta, en un documento de consentimiento informado que habrá de firmar el paciente.

2.2. Beneficencia

En los casos en los que un diagnóstico genético pueda derivar en un tratamiento profiláctico o curativo el posible beneficio de la realización de un estudio genético es evidente. Cuando no existe dicho tratamiento el posible beneficio de un diagnóstico genético no es tan evidente y los posibles efectos negativos adquieren mayor protagonismo. Un principio básico de cualquier actuación médica es el de no maleficencia (*primum non nocere*: lo primero es no hacer daño), es decir, que la actuación médica no genere más daño que beneficio al paciente. A nivel de asesoramiento genético el principio de beneficencia-no maleficencia implica que antes de facilitar una información o realizar un análisis genético en un individuo se han de valorar y contrastar todos los posibles efectos, tanto positivos como negativos, que pudieran resultar de este proceso. Sin embargo, la concepción actual del acto médico supedita este principio al de autonomía. Así, el médico ha de valorar e informar al individuo en cues-

ción de todas las consecuencias derivadas del estudio, pero con la finalidad de que éste pueda tomar libremente, es decir, de manera informada y sin coacciones, una decisión.

2.3. Justicia

El principio de justicia aplicado en este contexto hace referencia a que un sujeto no debería ser discriminado social, legal o laboralmente como resultado de una información genética y que los estamentos competentes del estado debieran establecer mecanismos para garantizar este hecho.

2.4. Confidencialidad

La confidencialidad o privacidad de los resultados implica que no se ha de dar información genética sobre un sujeto a terceras personas, salvo en el caso que exista un consentimiento explícito en este sentido por parte de éste.

En ocasiones, estos principios pueden entrar en conflicto entre sí en un mismo sujeto o bien entre diversos miembros de la familia. Así por ejemplo, la aplicación del principio de autonomía puede presentar dudas sobre los límites de los padres para tomar decisiones en representación de sus hijos. En general, para aquellas enfermedades que debutan en la edad adulta y para las que no existe tratamiento preventivo, se recomienda posponer el estudio genético hasta que los sujetos en riesgo hayan alcanzado la mayoría de edad y puedan decidir por ellos mismos, es decir, se favorece el principio de autonomía del sujeto hijo, el derecho a "no saber" del hijo frente al derecho "a saber" sobre un sujeto que no es él mismo, del progenitor. El estudio genético estaría sólo indicado a un menor de edad si este fuese ya sintomático o si siendo asintomático, se tratase de una enfermedad que se pudiese beneficiar de un tratamiento preventivo. Sin embargo, existe una consideración diferente para la realización del diagnóstico prenatal en enfermedades graves. En estos casos es la madre quién toma la decisión de realizar o no el estudio genético en el feto, si en caso de que el feto estuviera afecto se procedería a la interrupción del embarazo.

En otras ocasiones el principio de confidencialidad puede oponerse al principio de autonomía. La negativa del individuo a ofrecer esta información a otros miembros de la familia en riesgo puede suponer un dilema ético para el médico. Cuando existan serios y previsibles daños por la omisión de esta información ó cuando la enfermedad es prevenible o tratable, el principio "del deber de proteger" debe prevalecer. Por el contrario, en otras situaciones, mantener la confidencialidad puede ser estric-

tamente necesario para preservar el principio de autonomía, como cuando un sujeto a riesgo de una enfermedad genética autosómica dominante quiere conocer su riesgo real y su progenitor o alguno de sus hermanos no desea conocer su propio riesgo. El respeto al principio de autonomía del hijo recomendará la realización del estudio genético en él, si el resto de condiciones son adecuadas, pero en el caso de que el estudio demuestre que el hijo presenta la mutación patogénica, se habrá de promover la confidencialidad de este resultado respecto al progenitor y/o sus hermanos, ya que el que el hijo sea portador implica que él también lo es y los hermanos lo pueden ser, pero ofrecerle esta información cuando él/ellos no la deseaba/n, vulneraría su derecho de autonomía.

De manera general, el asesor genético ha de intentar mediar en este sentido en los posibles conflictos que puedan surgir, que por otra parte, no suelen ser muy frecuentes en la práctica diaria.

3. Niveles y etapas de actuación del asesoramiento genético

El asesoramiento genético consta de varios niveles de actuación y de varias etapas en cada uno de esos niveles.

3.1. Asesoramiento genético en sujetos sintomáticos

El primer nivel de actuación se situaría a nivel del **sujeto afecto**. En la **primera etapa** en este nivel se trataría de establecer el **papel que corresponde al componente genético** en la enfermedad que padece el sujeto, si esta puede ser una **enfermedad hereditaria**, cuál es su **patrón de herencia, si es posible determinar el tipo de alteración genética subyacente y los estudios genéticos pertinentes** en el caso concreto.

Para ello, en primer se precisa de un **diagnóstico clínico** lo más certero posible de la enfermedad que padece el paciente, que si no es conocido, se intentará establecer a través de la anamnesis, exploración y revisión de pruebas complementarias. Si el paciente es el primero de una familia en ser estudiado se le designa **paciente índice** o *propositus*. Si la enfermedad ya había sido diagnosticada en otros miembros de la misma familia, sólo habremos de comprobar si las características de la enfermedad en nuestro paciente coinciden con las referidas en la familia. Una vez establecido un diagnóstico clínico y estudiando la **historia familiar** a través de la realización de un

árbol genealógico lo más detallado posible, se tratará de establecer si es una enfermedad hereditaria de aparición familiar y el **patrón de transmisión** de la enfermedad en dicha familia.

El componente genético puede estar implicado en la génesis de enfermedades y rasgos biológicos de tres formas diferentes, y así caracterizamos a estos como **monogénicos**, cuando una enfermedad o rasgo se produce por un único cambio a nivel génico; **poligénicas o multifactoriales**, cuando el rasgo o enfermedad surgen de la confluencia de varias características genéticas, habitualmente de forma combinada con factores ambientales, y **cromosomopatías**, cuando la alteración genética determinante se encuentra a nivel cromosómico.

A nivel de asesoramiento genético, se consideran heredables, es decir, de transmisión probable a generaciones sucesivas, fundamentalmente las enfermedades o rasgos monogénicos. Las enfermedades o rasgos monogénicos se transmiten, de forma resumida, con cuatro **formas de herencia** fundamentales: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo y herencia mitocondrial (Solari, A.J., 2004; Strachan, T., Read, A.P., 2004).

– Herencia autosómica dominante: la alteración genética produce manifestaciones clínicas en heterocigosis y la probabilidad, por tanto, de transmisión de la enfermedad a los descendientes es de un 50%.
– Herencia autosómica recesiva: la alteración genética produce las manifestaciones clínicas sólo en homocigosis, por lo que la enfermedad sólo se transmitirá a los hijos si ambos padres son portadores de la alteración genética. El riesgo concreto de transmisión a los hijos dependerá del número de copias defectuosas que posea cada progenitor. En los casos más típicos en los que los padres son sanos pero ambos portadores en heterozigosis, los descendientes tendrán un riesgo de un 25% de heredar ambas copias afectas y por tanto la enfermedad. Además, los descendientes podrán ser portadores de la alteración genética sin presentar la enfermedad con un riesgo del 50%. Un 25% de la descendencia sería sana y no portadora de ninguna alteración genética.
– Herencia ligada al sexo. La alteración genética se sitúa en el material génico contenido en los cromosomas sexuales, X, de forma dominante o recesiva, o Y. El sexo del progenitor portador y del descendiente modificarán por tanto, el riesgo a ser portador de la alteración y también de padecer la enfermedad.
– Herencia mitocondrial. De forma general, es el DNA mitocondrial materno el que se trasmite a los descendientes, por lo que de existir una enfermedad de genética mitocondrial, esta se transmitiría fundamentalmente desde la madre a los hijos. Sin embargo el DNA mitocondrial no es tan homogéneo (heteroplasmia) como el nuclear y el porcentaje de DNA mitocondrial afecto transmitido modificará el riesgo real de aparición de la clínica en los descendientes.

Muchas de las enfermedades genéticas son producidas por una única alteración genética, con un patrón de herencia fijo, por lo que el diagnóstico clínico irá ligado a un patrón de transmisión característico. Sin embargo, existen algunas enfermedades que pueden ser causadas por alteraciones en uno de un grupo de genes. En estos casos, el patrón de transmisión viene determinado no por el síndrome clínico, sino por la alteración genética concreta responsable de la aparición de la enfermedad en cada familia y es el estudio de la historia familiar y en la medida de lo posible del gen alterado lo que permitirá establecer el patrón de transmisión y con ello realizar el cálculo del riesgo.

Por otra parte, y con relativa frecuencia, el estudio del árbol genealógico familiar presenta limitaciones para establecer el modo de transmisión de la enfermedad. No sólo el patrón de herencia con que se transmita teóricamente la alteración genética va a determinar el patrón familiar de presentación de la enfermedad. La penetrancia y expresividad de dicha alteración o fenómenos como el de anticipación o *imprinting* parental también van a condicionar la manifestación clínica de la alteración genética en la familia. Con **penetrancia** nos referimos al porcentaje de sujetos que van a presentar la enfermedad clínica de todos aquellos que son portadores de la alteración genética. Decimos que la penetrancia es completa cuando todos los sujetos que tienen la alteración presentarán la enfermedad. Sin embargo, en enfermedades de aparición tardía, con frecuencia la penetrancia se expresa en función de la edad. Es decir, el porcentaje de sujetos portadores que presentará la enfermedad dependerá de la edad que consideremos, así por ejemplo, no será lo mismo el patrón familiar de una alteración genética que presente una penetrancia completa a los 20 años (todos los sujetos portadores la padecerán si alcanzan esa edad) que aquella que la alcance a los 85 años. En este último caso, la densidad de casos en la historia familiar será mucho menor, aunque en ambos casos el patrón de herencia sea autosómico dominante, ya que habrá sujetos portadores que habrán fallecido de otras causas antes de haber desarrollado la enfermedad.

La **expresividad**, es decir las diferentes formas de presentación sintomática de una alteración genética y el rango de gravedad de estos, cuando es muy variable, también puede interferir en la interpretación de la historia familiar, pues casos leves o paucisintomáticos pueden pasar desapercibidos.

El fenómeno de **anticipación** consiste en la tendencia de algunas condiciones dominantes a ser más severas o más precoces en generaciones sucesivas. El fenómeno de anticipación se ha constatado, fundamentalmente, en enfermedades genéticas ligadas a expansión de trinucleótidos, en los que la gravedad o precocidad del inicio de la enfermedad se correlaciona con un mayor número de tripletes expandidos.

Otro fenómeno que puede dificultar la interpretación de la historia familiar es el llamado *imprinting* o huella parental. Es este un fenómeno, todavía no bien explicado, que produce que un rasgo autosómico dominante que es transmitido por tanto

por padres de ambos sexos se manifieste o lo haga con diferente severidad según que el progenitor afecto sea de uno u otro sexo.

Además de los factores referidos anteriormente, a la hora de evaluar la historia familiar, no hemos de olvidar tampoco que algunas enfermedades genéticas se pueden presentar sin historia familiar porque la mutación responsable aparezca por vez primera en el sujeto (*de novo*) o bien porque no se disponga de datos fiables sobre los antecedentes biológicos del sujeto (paternidad no biológica o falsa paternidad).

Todos estos factores hacen que los criterios para la realización de estudios genéticos puedan variar de una entidad a otra, de ahí la importancia de haber establecido un diagnóstico correcto de la enfermedad que padece el paciente, e incluso dentro de una misma entidad del caso concreto,

Por otra parte, aunque el número de alteraciones genéticas conocidas que subyacen a enfermedades hereditarias es cada vez más amplio, todavía no se dispone de un diagnóstico molecular en un gran número de enfermedades hereditarias. En este tipo de enfermedades, el asesoramiento genético también tiene su papel, pues el cálculo de riesgo teórico puede y debe ser calculado en función de la historia familiar, si bien tendrá su papel limitado en otros aspectos, como es el diagnóstico presintomático o prenatal.

La **siguiente etapa**, una vez determinado que podemos hallarnos ante una enfermedad de causa genética y en el caso de que se disponga de un diagnóstico genético (es decir, que los genes implicados en la enfermedad hayan sido identificados y su estudio en el paciente sea factible) es la propuesta al sujeto y la familia de la **realización del análisis genético** concreto en el afecto. La realización de un estudio genético debe estar precedida de una **sesión informativa pretest** al paciente y a su familia de las consecuencias de la realización de un estudio genético y de sus limitaciones. En esta sesión previa al estudio genético, se indagará además, qué información desea hacer llegar el paciente y/o su representante legal al resto de los miembros de su familia, y cuáles de estos desean implicarse en el proceso de asesoramiento genético.

En los casos más típicos, el análisis genético identificará la mutación previamente conocida causante del cuadro clínico del enfermo. Sin embargo, el estudio genético puede poner de manifiesto variaciones en el código genético que no siempre son causantes de enfermedad aunque se presenten en el enfermo (polimorfismos o mutaciones no patogénicas). Para que un cambio en el genoma se considere la causa de la enfermedad, de forma general, se ha de demostrar su ausencia en población normal, la segregación de dicho cambio con la enfermedad en la familia y que dicho cambio provoque una alteración a nivel funcional biológico que justifique su implicación en la patogenia de la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones, las mutaciones patogénicas son recurrentes en diferentes familias, por lo que la bibliografía existente ya es suficiente para apoyar el papel patogénico de una mutación, sin ser preciso demos-

trar estos supuestos en cada caso, que sí se ha de demostrar cuando la mutación no haya sido previamente descrita. En otras ocasiones, el estudio genético no identificará ninguna alteración patogénica, si que ello pueda descartar definitivamente que el cuadro sea genético.

Una vez realizados los análisis genéticos correspondientes, la siguiente etapa consiste en la **comunicación de los resultados** obtenidos y su interpretación al/los implicados, que no incluyen sólo al enfermo, sino a aquellos familiares a riesgo que hayan manifestado su interés por conocer dicha información. El tipo y extensión de la comunicación de resultados va a depender mucho de la información obtenida en la entrevista previa a la realización de la prueba. Si la información facilitada en dicho momento ha resultado clara y apropiada para la familia y de la relación establecida con el profesional en dicho momento ha sido satisfactoria, el proceso de comunicación de resultados, sean estos en uno u otro sentido, será mucho más simple y satisfactorio.

3.2. Asesoramiento genético en sujetos asintomáticos a riesgo

El segundo nivel de actuación se encuentra a nivel del sujeto sano, familiar de un paciente con una enfermedad determinada genéticamente. Tanto desde el punto de vista psicológico, como social o legal, la realización de un estudio genético resulta mucho más compleja en el sujeto asintomático que en el sujeto ya afecto, especialmente cuando no existan tratamientos preventivos. La disponibilidad de test predictivos permite a los sujetos implicados tomar la decisión de "saber" o de "no saber", decisión que tendrá implicaciones a corto, medio y largo plazo. Por ello, es de la mayor importancia que el sujeto realice una elección real: bien informado, meditado y sin recibir presiones externas.

Como en el supuesto previo, el procedimiento comprenderá **tres etapas**: asesoramiento previo a la realización del estudio genético, realización del test y asesoramiento post-realización del estudio genético.

En este caso, el abordaje multidisciplinario requerirá la participación en el asesoramiento genético de psicólogos y/o psiquiatras con experiencia en el tema, tanto en la evaluación del riesgo-beneficio del paciente de forma previa a la realización de la prueba como en el seguimiento de las consecuencias psicológicas del resultado obtenido de forma posterior a ésta.

Los tests genéticos en asintomáticos o predictivos proporcionan información sobre el "futuro estado de salud". Un test predictivo no es un diagnóstico precoz, por esta razón, es esencial no olvidar que un asintomático portador de una mutación permanecerá sano durante un número impredecible de años. Es más, a pesar de que

el resultado del test proporcione al sujeto información sobre su situación de portador o no, es imposible predecir de forma individual la edad exacta del inicio de los síntomas, la forma de inicio o la evolución de la enfermedad. Es decir, un cierto grado de incerteza persistirá aún después del test. Por otra parte, el resultado del test proporcionará al sujeto un nuevo status o identidad psicológica: pasará de ser un sujeto a riesgo de desarrollar una enfermedad a ser un sujeto que desarrollará o por el contrario, que no desarrollará la enfermedad en un futuro. En este sentido, las consecuencias de un diagnóstico predictivo no serán las mismas para aquel sujeto que no ha sido consciente hasta la edad adulta de la posibilidad de ser portador de una enfermedad genética (ej. aquellas enfermedades genéticas que se presentan en el sujeto índice como enfermedades esporádicas) que la de aquellos que han crecido sabiéndose pertenecientes a una familia enferma y conviviendo con enfermos. En el segundo caso, con frecuencia, el sujeto ya tiene internalizado el riesgo genético desde una edad temprana, y verá el test predictivo como la confirmación de ese riesgo o la posibilidad de saberse libre de la enfermedad. En estos casos, antes de la existencia de test predictivos, los sujetos que conocían su riesgo teórico de desarrollar la misma enfermedad que sus familiares, habían de tomar decisiones vitales (relativas a educación, trabajo, matrimonio, hijos, etc) sin conocer si realmente desarrollarían la enfermedad. El test predictivo, de hecho les permite elegir si quieren o no saber si *de facto* desarrollarán o no la enfermedad. En el primer caso, los sujetos no sólo se enfrentan a la decisión de saber o no saber, sino, de forma prácticamente simultánea, han de asumir el propio riesgo teórico de desarrollar en un futuro una enfermedad de la que hasta el momento no eran conscientes.

3.3. Asesoramiento prenatal

Un tercer nivel de actuación del asesoramiento genético corresponde al asesoramiento prenatal. El asesoramiento prenatal se inicia con una sesión de información teórica a los progenitores sobre las probabilidades teóricas de transmisión de una enfermedad genética a sus descendientes y de las posibilidades existentes en su caso concreto para evitar dicha transmisión, ayudándoles de esta forma a elegir una forma de actuación adecuada a su visión del riesgo, a sus objetivos familiares y a sus normas éticas y/o creencias, y actuar de acuerdo con esta decisión.

En la práctica existen básicamente tres procedimientos para los que los hijos de una pareja en la que uno u ambos miembros se encuentren afectos de una enfermedad genéticas nazcan sanos: **diagnóstico prenatal** por **análisis de líquido amniótico** y/o **biopsia coriónica**, **selección preimplantacional** de embriones sanos y por último, utilización de **gametos de donante sano** que sustituyan a los gametos (óvulos

o espermatozoides, según el caso) del progenitor afecto (Solari, A.J., 2004; Strachan, T., Read, A.P.,2004). Cada uno de estos procedimientos tiene sus ventajas e inconvenientes que la pareja ha de sopesar a la hora de elegir el método al que desean someterse, junto a la disponibilidad del centro que los atienda.

Actualmente es posible detectar un número cada vez mayor de trastornos genéticos, tanto de tipo cromosómico como de tipo monogénico, a nivel prenatal. El **diagnóstico prenatal** comprende el conjunto de técnicas para la detección de determinadas anomalías genéticas en el embrión o en el feto. El proceso de diagnóstico prenatal habitual, bien realizado por análisis del corion (biopsia coriónica) y/o del líquido amniótico (amniocentesis), se inicia tras un proceso de embarazo natural, no intervenido. La biopsia coriónica se realiza en torno a las semanas de 10 a 13, y la amniocentesis habitualmente en semanas posteriores. El procedimiento presenta un bajo, pero no nulo, riesgo de causar daño al embrión y/o a la madre. De ese modo, el diagnóstico prenatal permite descubrir de forma temprana, la presencia de alguna anomalía genética. El objetivo habitual final, pero no el único, del diagnóstico prenatal suele ser el evitar la transmisión de una alteración genética a los descendientes. En este sentido, el diagnóstico prenatal se realizaría con la intención de interrumpir el embarazo en el caso de demostrarse la alteración genética en el embrión. Las ventajas percibidas habitualmente por las parejas que deciden realizar este procedimiento son que el embarazo se produce de forma natural y la disponibilidad de estas técnicas en los centros de referencia habituales. El principal inconveniente percibido es la posibilidad de que el proceso acabe en una interrupción del embarazo, posibilidad que alcanza el 50% teórico en casos de herencia autosómica dominante.

La **selección preimplantacional** de embriones sanos exige de la realización de técnicas de estimulación ovárica y fecundación *in vitro*. Como su nombre indica, tras la fecundación *in vitro*, se seleccionarán una o varias mórulas que no presenten la alteración genética y estas serán las que se implantarán a la madre (Robertson, J.A, 2003; Verlinsky, Y., et al, 2002). Las ventajas referidas por las parejas que eligen este método es el hecho de que desde un principio se seleccionan embriones sanos, por lo que, salvo problemas técnicos, se elimina la necesidad teórica de recurrir a una interrupción del embarazo. Los inconvenientes referidos son por una parte el hecho de que se trata de embarazos intervenidos desde antes de la concepción, que su accesibilidad tanto desde el punto de vista geográfico como económico es limitada y que el porcentaje de éxitos del proceso es menor (menos de un 20% frente a un 50% del procedimiento de diagnóstico prenatal convencional), considerado "éxito del proceso" como porcentajes de embarazos que terminan con un niño sano en brazos de sus padres. Estas desventajas provocan que el número de parejas que en la práctica, recurren a este método sea bastante menor del que inicialmente se calculaba.

En ambos casos, diagnóstico prenatal por análisis de biopsia coriónica/ líquido amniótico y selección embrionaria preimplantacioneal existe además la posibilidad teórica de realizar un estudio de exclusión (linkage) de riesgo en el hijo cuando el padre afecto no desea conocer directamente su estatus de portador. Sin embargo, este procedimiento no está libre de controversias éticas y técnicas que hacen que no se realice en todos los centros.

4. Asesoramiento genético en demencias neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son un problema de salud frecuente en la población de países desarrollados, cuya prevalencia global aumenta de forma asociada al envejecimiento de la población. La mayor parte de los casos de enfermedades neurodegenerativas son demencias de inicio senil, presentación esporádica y no determinadas genéticamente, aunque el elemento genético (conocido o no) puede tener un papel predisponente o modificador de la enfermedad. Sin embargo, un pequeño pero relevante porcentaje de las demencias neurodegenerativas se encuentran determinadas genéticamente, producidas por una alteración en un gen que interviene en la patogenia de la enfermedad. En estos casos, la presentación de la enfermedad suele ser a edades precoces y acompañadas de historia familiar de enfermedad similar. Los avances producidos en los últimos años en la genética molecular en el campo de las demencias neurodegenerativas ha permitido no sólo proporcionar un diagnóstico genético a los pacientes afectos, sino poder ofrecer además la posibilidad de realizar un estudio predictivo a individuos en riesgo.

Cuando el sujeto que solicita asesoramiento es un paciente o familiar de un paciente con demencia genética, con mutación conocida y se encuentra por tanto, a riesgo de ser portador de una mutación causante de demencia degenerativa que puede ser determinado, el proceso es más complejo. El principal beneficio de realizar un estudio genético a un individuo afecto es el de confirmación del diagnóstico en vida (el diagnóstico de confirmación de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas exige el estudio patológico postmortem). En el caso de sujetos no sintomáticos, la realización de estudios predictivos, en el momento actual, no permite prevenir ni modificar el curso de la enfermedad, y por tanto los beneficios de la realización de estos no resultan siempre transparentes. Los beneficios argumentados por los sujetos asintomáticos a riesgo que se someten al procedimiento son habitualmente la posibilidad de planificación de futuro, especialmente en aquellos casos en los que la enfermedad cursa con demencia y por tanto implica una pérdida de capacidades futuras, dismi-

nuir la ansiedad de la incertidumbre, optar a posibilidades terapéuticas futuras y con mucha frecuencia, planificar sus opciones reproductivas para que su descendencia nazca sin la alteración genética. Sin embargo, la realización de este tipo de estudios, que no sólo son enfermedades para las que no existe un tratamiento preventivo o curativo, sino que desembocan indefectiblemente en una situación de demencia, complica aún más la el proceso de asesoramiento genético, tanto a nivel personal (estabilidad psíquica) como familiar, social, laboral, legal, etc.

Como en otros tipos de asesoramiento genético, ante la falta de medidas legislativas sobre la realización de estudios genéticos para demencias degenerativas, son las normas éticas propuestas por comités de expertos y asociaciones de pacientes las que rigen el proceso. En este sentido, la International Huntington Association y la World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's disease elaboraron en 1989 la guía para abordar el test genético predictivo en la enfermedad de Huntington (Fox, S., Bloch, M., Fahy, M., Hayden, M.R.,1989). Esta guía fue actualizada en el año 1994, tras el descubrimiento del gen responsable de la enfermedad (International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea, 1994). La guía pretende proporcionar principios éticos realistas basados en los conocimientos y en las técnicas de genética molecular; proteger a los individuos en riesgo, favoreciendo que éstos puedan decidir libremente sobre la realización o no del test genético; y, ayudar a los clínicos, genetistas, comités éticos y asociaciones de pacientes y familiares a resolver las dificultades que puedan surgir de la realización del test. Los protocolos a seguir para la realización de tests predictivos han sido establecidos de forma cuidadosa, pues se conocían las posibles complicaciones y dificultades que podrían surgir, incluso antes de ofrecer el test en un contexto clínico multidisciplinar. Esta guía se utiliza actualmente como paradigma para el diseño de cualquier protocolo de asesoramiento genético en demencias genéticamente determinadas (Brodaty, H., Conneally, M., Gauthier, S., et al, 1995; Liddell, M.B., Lovestone, S., Owen, M.J.,200; Post, S.G., Whitehouse, P.J., Binstock, R.H., et al,1997). Como ejemplo de uno de estos protocolos, nos referiremos ahora al del programa de información y consejo genético (PICOGEN) del Hospital Clínic de Barcelona creado para el asesoramiento genético de sujetos con demencias determinadas genéticamente (Figura 1) y sujetos asintomáticos a riesgo (Figura 2).

4.1. Protocolo de asesoramiento genético en pacientes con demencia genéticamente determinada

El programa en se inicia con una visita en la que se recogen datos clínicos, árbol genealógico, valoración del riesgo e se informa de forma general del proceso de diag-

nóstico. La familia debe entender que este resultado indicará si estamos ante una demencia determinada genéticamente, y por tanto si la enfermedad es hereditaria.

Una vez el paciente y/o su familia expresa su deseo de realizar el estudio genético propuesto, tras la firma del consentimiento informado se realizará la extracción para la realización del análisis genético. El consentimiento informado ha de incluir la firma del paciente y de su representante legal, si existiese, o cuidador principal en el caso que no sea capaz de entender la información. El documento de consentimien-

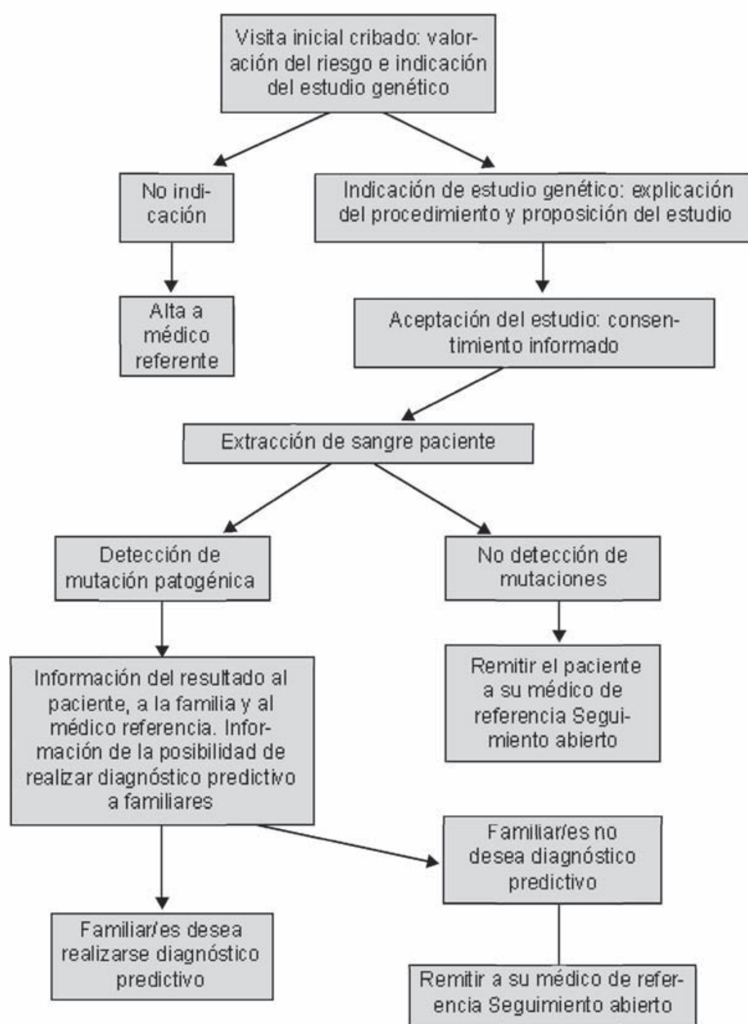


Figura 1. Fases del asesoramiento genético en pacientes con demencia genéticamente determinada.

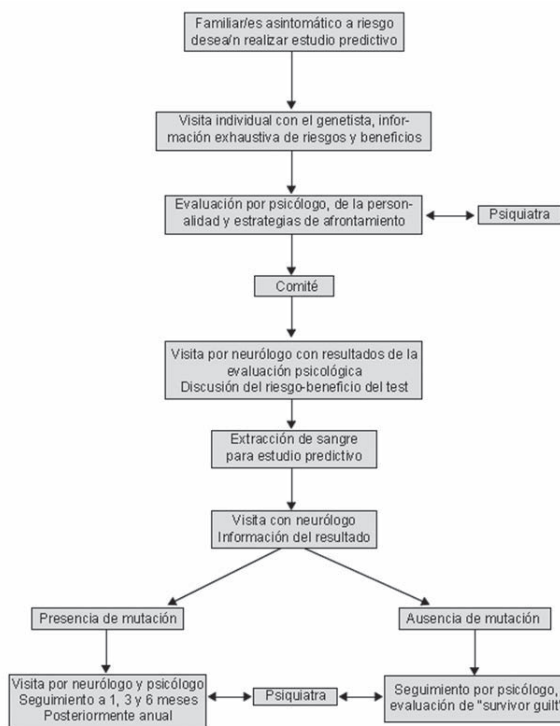


Figura 2. Protocolo de asesoramiento genético para el diagnóstico predictivo en sujetos asintomáticos.

to informado incluirá, asimismo, el nombre de los sujetos a los que el paciente desea que se informe del resultado.

Una vez realizado los análisis genéticos pertinentes, se citará al paciente y/o su representante legal y a los familiares que este haya designado como partícipes en el resultado del estudio de comunicarles el resultado de este. Si el estudio no ha objetivado ninguna mutación causante de la enfermedad, así se comunicará, indicando las posibles limitaciones del estudio y ofreciéndoles la posibilidad de que su caso permanezca abierto para futuras investigaciones. Si se determina la presencia de una mutación patogénica, en la comunicación de resultados se recordarán las implicaciones que esto tiene para los familiares del enfermo y se informará asimismo que la posibilidad de que los familiares sanos conozcan su estatus de portadores o no portadores, es decir, accedan a un diagnóstico predictivo. En el caso de que alguno de los familiares a riesgo exprese su deseo de recibir información adicional o de realizar el estudio predictivo, se citará al sujeto a una visita de asesoramiento individual pretest.

4.2. Protocolo de asesoramiento genético para diagnóstico predictivo en sujetos asintomáticos

El objetivo principal de las sesiones de asesoramiento pretest es proporcionar al sujeto suficiente tiempo de reflexión, visualizar su posible vida tanto después de un resultado favorable como desfavorable o bien sin realizar el test y tomar una decisión informada sin presiones externas sobre la realización o no del test. Dejar un tiempo al sujeto para que pueda tomar una decisión meditada es importante, más aún cuando no hay una urgencia médica para la realización del test. Habitualmente se habla de un periodo de 1 a 3 meses para que el sujeto decida si quiere saber o no. Sin embargo, tanto el tiempo necesario para la decisión como el nuevo estatus dependerán del momento en que han sido conscientes sobre su riesgo de desarrollar una enfermedad genética. Si tras esta visita, el sujeto manifiesta su voluntad de realizar el estudio presintomático, que determinará si es portador de la mutación patogénica conocida, éste pasa a ser valorado y asesorado por un psicólogo y un psiquiatra. Posteriormente, los profesionales implicados en el programa realizan una discusión conjunta del riesgo/beneficio de la realización de la prueba en el individuo concreto. Si especialmente, el psiquiatra o psicólogo consideran que el sujeto no está en condiciones de afrontar un mal resultado, se recomienda el aplazamiento de la prueba y reevaluación pasado un periodo. Estos casos, sin embargo, son en la práctica una minoría de los casos. Si la evaluación es positiva, se realiza el análisis tras la firma del consentimiento informado. Este procedimiento dura como mínimo tres meses, lo que permite al sujeto realizar las consultas oportunas y darle la oportunidad de cambiar de opinión. Los resultados se dan siempre directamente al sujeto afecto, aconsejándose la presencia de un acompañante o familiar cercano, a poder ser que no se encuentre ella misma implicada en el riesgo genético. El programa incluye el seguimiento post-test realizado por un neurólogo, un psicólogo y un psiquiatra, e incluye visitas periódicas, psicoterapia y tratamiento farmacológico si se precisa. En el caso en que el resultado sea desfavorable el objetivo del seguimiento será el de velar por la estabilidad psíquica del sujeto y prestarle el apoyo médico y/o psicológico necesario. En el caso en que el resultado sea favorable, también se ofrece seguimiento psicológico al sujeto, pues se han visto reacciones psicológicas desfavorables relacionadas con posibles sentimientos de culpabilidad por ser un sujeto sano en una familia de enfermos (*survivor guilt*).

El estudio genético en asintomáticos se ha demostrado como un procedimiento seguro con protocolos de actuación pre-test y programas de seguimiento adecuados a corto y medio plazo (Molinuevo, J.L., Pintor, L., Peri, J.M., et al,2005; Wiggins, S., Whyte, P., Huggins, M.,1992), si bien se dispone de escasos datos de seguimientos longitudinales a largo plazo. A pesar de esta seguridad del procedimiento, en la práctica sólo una minoría de los sujetos sanos a riesgo (aproximadamente de un 5 a un 20%

de los casos) deciden realizar el estudio (Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., et al, 1997). La percepción del riesgo, la gravedad, determinados rasgos de personalidad y diferencias las estrategias de afrontamiento de problemas son factores que intervienen en la decisión de un sujeto de realizar o evitar la realización del test predictivo. Estudios inter e intrafamiliares han puesto de manifiesto de manifiesto dos tipos de sujetos que evitan la realización del test: un grupo de sujetos que tolera bien la incertidumbre y no tienen problema en vivir con ella y otro que presenta conductas de evitación respecto a la enfermedad, el riesgo y el test (Evers-Kiebooms, G., Welkenhuysen, M., Claes, E., Decruyenaere, M., & Denayer, L., 2000). Por otra parte, como decíamos, son pocos los sujetos que desean conocer su estatus a los que la evaluación psicológica desaconseja la realización del test, lo que unido a los datos anteriores sugiere que es probable que exista una correcta "autoselección" de los sujetos acorde con sus características, reforzando la importancia de la autonomía de decisión, es decir, el derecho a "saber" pero también a "no saber".

5. Asesoramiento genético en procesos no determinados genéticamente

Hasta el momento, hemos hablado de distintos aspectos del asesoramiento genético en procesos determinados genéticamente. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades y/o elementos conductuales no están determinadas genéticamente, pero se encuentran modificados por condicionantes de tipo genético. El estudio de "variantes" genéticas poblacionales (polimorfismos) que predisponen a padecer un proceso o presentar un rasgo característico es importante a nivel de investigación básica, pues ayuda a estudiar las bases fisiológicas de estos procesos y epidemiológica, pues puede explicar la diferente distribución de un proceso en poblaciones diferentes. Sin embargo, dado que la presencia de estas variantes por si misma no implica la presencia del rasgo o del desarrollo de patología, la información que se puede aportar sobre el riesgo que supone para un paciente en concreto ser portador de una variante genética es muy limitada. Por tanto, actualmente, para la mayoría de los procesos, se limita el papel del estudio de variantes genéticas a nivel de investigación, y excluirlo del proceso clínico, con, posiblemente la única excepción de aquellas variaciones genéticas que tienen una implicación práctica en el tratamiento farmacológico.

Por tanto, cuando el sujeto es familiar de un paciente con una enfermedad no determinada genéticamente, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer de inicio senil, el asesoramiento genético se ha de limitar, a realizar una explicación sobre la

enfermedad y la posible implicación del factor genética en esta, según la literatura vigente en el contexto del sujeto concreto, prescindiendo de la realización de determinaciones moleculares que resultarán a nivel de estimación de riesgo directo, muy limitadas (AGS ethics comité, 2001).

6. Comunicación del resultado y discusión de las alternativas que se pueden seguir dependiendo del trastorno

Una vez confirmado que el sujeto, el embrión o el feto es portador de una alteración genética (lleva un alelo para una enfermedad, una alteración cromosómica, etc.), el consejero debe transmitir la información al interesado o interesada. Hay que insistir que el objetivo del consejo genético no es disminuir la incidencia de las enfermedades en la población.

Es importante recordar que el individuo que se ha sometido a un consejo genético tiene los derechos siguientes:

1. Derecho a recibir una información completa y veraz, con un lenguaje claro y poco científico. El consultor debe saber escuchar las dudas, las preguntas y las angustias que se generan en el paciente. También es necesario recordar que el paciente tiene derecho a renunciar a esta información.
2. Derecho a conocer el riesgo de transmisión en su descendencia, las posibilidades de tratamiento (si las hay) y las opciones reproductivas que tiene.
3. Derecho a elegir y a que se respeten sus convicciones religiosas, éticas, personales o de cualquier otro tipo. El consejero no tiene que influir en la decisión del consultante ni permitir que sus propias convicciones deformen la información dada.
4. Derecho a la intimidad y a la confidencialidad de los resultados.

Ante los resultados, la pareja debe decidir si desea o no de tener descendencia. Esta decisión se encuentra condicionada por factores como el riesgo real de que su descendencia se vea afectada por la enfermedad (en algunos casos puede ser del 100%, en otros del 2%), la gravedad de la misma, la existencia o no de tratamiento y sus convicciones morales, educación y estatus socioeconómico. No debe haber interferencias del consultor, que se limitará a proporcionar una información lo más objetiva posible y explicar claramente todas las opciones. Estudios de seguimiento indican que los padres están muy influidos por los problemas sociales, psicológicos y económicos que representa un hijo afectado en la familia.

7. Apoyo psicológico a corto y a largo plazo

La realización de asesoramiento genético en una familia afectada por una enfermedad hereditaria comporta un elevado grado de angustia y padecimiento, tanto en el periodo en que se esperan los resultados de las pruebas como cuando los resultados son indicativos de la existencia del trastorno. Las elevadas implicaciones psicológicas y sociales que suponen hacen recomendable la necesidad de sopesar la relación coste/beneficio del diagnóstico. La utilidad de los tests predictivos puede ser muy diferente según el tipo de enfermedad de la que se trate. Hay estudios que demuestran que la detección precoz de individuos con gonosomopatías puede ser muy útil para darles refuerzos educativos en los problemas cognitivos que suelen sufrir. En otras enfermedades, como es el caso de la enfermedad de Huntington, que de momento no presenta tratamiento efectivo, la utilidad del test predictivo es menos obvio.

La confirmación de genotipo de enfermedad en un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa no curable comporta, a la larga, que muchos individuos presenten otros tipos de trastornos asociados como depresión y/o ansiedad. Por otra parte, pueden aflorar sentimientos de culpabilidad, especialmente en aquellos casos de un progenitor que ha transmitido una enfermedad a su hijo. En una sociedad que tolera con dificultad las disminuciones físicas y psíquicas, así como el coste psicológico, social, económico y personal que comporta tener a individuos afectados por enfermedades genéticas, se ha puesto de manifiesto la necesidad de apoyo psicológico tanto a corto como a largo plazo.

Diferentes estudios realizados en el año 2000 con respecto al impacto psicosocial de la aplicación del test predictivo de la enfermedad de Huntington indican lo siguiente:

1. Es muy importante que la persona que consulta sea informada de los beneficios y de los riesgos de someterse al test predictivo.
2. Las personas con resultados positivos (presencia del genotipo para la enfermedad) tuvieron puntuaciones superiores en tests –que evaluaban la percepción de angustia y de ansiedad– que quienes obtuvieron resultados negativos (ausencia del genotipo para la enfermedad). Estas diferencias en las puntuaciones son más evidentes en las repercusiones a largo plazo del test predictivo que a corto plazo. También se ha comprobado un incremento de casos con depresión y suicidio entre los sujetos que llevan la mutación del gen. El momento de máximo estrés y depresión coincide con la aparición de los primeros síntomas.
3. Los resultados tuvieron un fuerte impacto en la vida de pareja de las personas con resultados positivos. En muchos casos, las parejas de los afectados tuvieron más problemas de tipos emocional que los mismos portadores de la enfermedad, especialmente cuando la pareja no estaba preparada adecuadamente

para el resultado del test predictivo. A largo plazo se ha descrito aumento de estrés y de dificultades relacionales en las parejas.

4. El apoyo psicológico es especialmente importante en aquellos individuos portadores de la mutación del gen que tienen descendencia. Se ha observado que la posibilidad de tener hijos sin la mutación ha hecho que algunos individuos con la mutación de la enfermedad decidan tener descendencia.

El apoyo psicológico al individuo afectado y a su esfera familiar se vuelve esencial a lo largo de todo el proceso del consejo genético. Este apoyo no tiene que finalizar con la transmisión de la información. El apoyo psicológico también es fundamental para afrontar el problema a corto, medio y largo plazo.

8. Aportación del psicólogo al consejo genético

Para acabar, queremos destacar los momentos en que la aportación del psicólogo puede ser beneficiosa en un proceso de asesoramiento genético:

1. En la identificación de los sujetos de alto riesgo.
2. En el diagnóstico de psicopatologías. Precisando mejor el diagnóstico podremos mejorar el tratamiento.
3. En el seguimiento tras la obtención de los resultados genéticos.
4. Cuando hay que proporcionar apoyo emocional a los enfermos o a sus familiares.
5. En la intervención psicológica precoz, una vez que se han empezado a manifestar los síntomas tempranos de la patología.

Bibliografía

AGS ethics committee (2001). Genetic testing for late onset AD. *Journal of the American Geriatrics Society, 49, 225-226.*

Beauchamp, T. L.; Childress, J. (2001). Principles of Biomedical Ethics. New York: NY Oxford University Press Ed.

Brodaty, H.; Conneally, M.; Gauthier, S.; et al. (1995). Consensus statement for predictive testing for Alzheimer's disease. *Alzheimer´s disease and related disorders, 182-187.*

Dyer, A.R. (1997). The ethics of human genetic intervention: a postmodern perspective. *Experimental Neurology, 144:168-172.*

Decruyenaere, M.; Evers-Kiebooms, G.; Boogaerts, A.; et al. (1997). Non-participation in predictive testing for Huntington's disease: individual decision-making, personality and avoidant behaviour in the family. *European Journal of Human Genetics, 5(6):351-63.*

Evers-Kiebooms, G.; Welkenhuysen, M.; Claes, E.; Decruyenaere, M.; Denayer, L. (2000). The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counselling and for genetic education. *Social Science and Medicine, 51, 831-841.*

Fox, S.; Bloch, M.; Fahy, M.; Hayden, M. R. (1989). Predictive testing in Huntington's disease. Description of a pilot project in British Columbia. *American Journal of Medical Genetics, 32:211-6.*

International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology, 44(8):1533-6.*

Liddell, M. B.; Lovestone, S.; Owen, M. J. (2001). Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. *British Journal of Psychiatry, 178:7-11.*

Molinuevo, J. L.; Pintor, L.; Peri, J. M.; et al. (2005). Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer´s disease and other inherited dementias. *American Journal of Alzheimer Disease, 20:233-8.*

Post, S. G.; Whitehouse, P .J.; Binstock, R. H.; et al. (1997). The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer's disease, an ethical perspective. *Journal of the American Medical Association, 277:832-836.*

Robertson, J. A. (2003). Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. *Human Reproduction, 18:465-471.*

Solari, A. J. (2004). *Genética humana*. Buenos Aires: Panamericana.

Strachan, T.; Read, A. P. (2004). *Human Molecular Genetics*. New Delhi: Garland Publishing.

Verlinsky, Y.; Rechitsky, S.; Verlinsky, O.; Masciangelo, C.; Lederer, K.; Kuliev, A. (2002). Preimplatation diagnosis for early onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *Journal of the American Medical Association, 287:1018-1021.*

Wiggins, S.; Whyte, P.; Huggins, M. (1992). The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *New England Journal of Medicine, 327:1401-5.*